

## 厚生労働行政推進調査事業費

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度

#### 総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特定細胞加工物）及び医薬品の流通規制の 4 つの分野に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。

研究の本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

#### ○医薬品 GMP ガイドライン

##### （1）GMP 省令改正案の検討について

平成 28 年度より GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討を開始した。研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。GMP 省令改正案に盛り込まれた主な項目は、ICHQ10 ガイドラインに示される医薬品品質システムの導入や平成 25 年度に GMP 施行通知を改訂して盛り込んだ、製造管理・品質管理上の重要事項（品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等の参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者の管理）等である。また、GMP 省令改正案を厚生労働省に提出した同時期に、GMP 省令改正案の運用を解説する GMP 施行通知の改訂案も提出した。本年度は、厚生労働省が進める GMP 省令の最終化作業をサポートする傍ら、講演会等で研究班の策定した GMP 省令改正案・施行通知案を周知する活動を重点的に実施した。数多くの講演会等による講演を行ったほか、特に製造業者が導入しにくい製品品質システムについては、少人数によるワークショップ形式で理解を深める取り組みを開始した。来年度は、引き続き国内周知のためにワークショップ形式の周知活動を実施し、そこから浮かび上がる課題等を踏まえ、業界団体が作成する GMP 事例集の作成に協力する予定である。

##### （2）サイトマスターファイルの事例作成

GMP 調査前に規制当局側に提出する製造所の詳細情報がサイトマスターファイルであるが、平成 28 年度からこの事例作成に着手した。平成 30 年度には、インドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の協力を得て計画どおり最終化した。

### (3) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

PIC/Sの無菌医薬品に関するGMPガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この改訂作業チームに我が国も参画することにした。本研究班では、業界団体等の協力を得ながら、現行のAnnex1から特に改善が必要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果を改訂作業チームに意見提出した。さらに、他のPIC/S加盟当局内での議論を経たAnnex1改訂案でPublic Consultationが平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間に実施された。本研究班ではこれに対する意見を国内意見として取り纏め提出した。現在、Public Consultationで提出された意見をもとにPIC/S加盟当局内でガイドラインの最終化に向けた議論が行われている。

### ○医療機器 QMS ガイドライン

#### (1) ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。本年度は省令改正を公布予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説 (案) の作成は来年度を予定している。

#### (2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 では電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。平成 29 年度は、また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。その結果、我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。そのため、回答した事業者から、紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見が多数あった。そこで、本年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査を行った。この内容等を踏まえ、来年度はガイダンス文書作成を検討する予定である。

#### (3) QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日

薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところであるが、QMS 調査権者によっては、QMS 調査結果報告書の内容がこれに従って記載されていない事例が散見されている。そのため、平成 29 年度に本研究班では QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の作成を開始した。本年度は、この記載事例案を完成させるとともに、これに関するアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資するべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。

#### ○再生医療等製品 GCTP ガイドライン

本研究班では、再生医療等製品の品質の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を提案し、GCTP 上、具体的に製造所で活動すべき項目を明示してきた。平成 28 年度に、特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」が研究成果としてまとめられたことから、この研究成果を参考として、平成 29 年度より、この指針の作成を開始した。本研究班では、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品の本質に関わる問題点を明らかにした。本年度は、抽出した問題点を踏まえ、研究班内で議論を行った結果、「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」を完成させた。また、本指針案の英訳作業も行った。来年度はこの指針案から派生する具体的な課題を考慮した事例集(Q&A)の作成等を行う予定である。

#### ○医薬品流通に関するガイドラインについて

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を平成 28 年度に作成した。平成 29 度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。本年度はこれら意見や提案を踏まえ、「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」を完成させ、最終的に厚生労働省から事務連絡として発出された。本年度は、報告会や講演を通じ、普及啓発を行う予定である。

#### 研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

木村和子 金沢大学

詳細内容はそれぞれの分担研究報告書に記載のとおり。

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

#### 1. GMP 省令改正案の検討

医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる調査協力のスキームである PIC/S を中心とした医薬品製造の国際的な監視体制の連携や調査官の能力強化が進んでいる。我が国の GMP 調査当局も平成 26 年 7 月に PIC/S 加盟を果たし、国内の医薬品製造所は、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。これを受けて、本研究班は GMP 省令<sup>1</sup>の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討を開始した（平成 28 年度）。研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。GMP 省令改正案に盛り込まれた主な項目は以下のとおりである。

- ・ ICHQ10 ガイドライン<sup>2</sup>に示される医薬品品質システム
- ・ 平成 25 年の改訂 GMP 施行通知<sup>3</sup>に盛り込んだ、製造管理・品質管理上の重要事項（品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等の参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者の管理）
- ・ 品質保証に係る業務を担う組織（QA）の設置
- ・ 製造販売業者との取決め、品質に係る事項の製造販売業者への連絡
- ・ 外部委託業者の管理
- ・ 設備共用に係る規定
- ・ 文書及び記録の完全性の確保に関する事項

同時に、GMP 省令改正案の運用を解説する GMP 施行通知<sup>4</sup>の改訂案を省令案とともに厚生労働省に提出した。

研究 3 年目となる本年度は、講演会等で研究班の策定した GMP 省令改正案・施行通知案の解説を周知すると共に、医薬品製造業者での医薬品品質システムのスムーズな導入に資するために、主に製薬企業の実務担当者を対象としたディスカッション形式のワークショップを開催した。

また、医薬品品質システムの導入状況等に関するアンケート等を通じて、医薬品品質システムの導入が遅れている主に小規模医薬品製造業者が抱える課題を明らかにし、その課題解決のための小規模医薬品製造業者向けの参考資料の開発等を検討することとした。

さらに、国内 GMP 調査当局にとって参考となる「調査における医薬品品質システムのチェックポイント」を作成し、医薬品品質システムの調査手法を整理・平準化することとした。

## 2. サイトマスターファイル事例案の作成

サイトマスターファイル（以下、「SMF」という。）は、医薬品製造所が GMP 活動を取りまとめた文書で、調査の効率化のために調査前に調査当局に提出させる資料であり、多くの PIC/S 加盟当局が活用している。本研究班は、SMF として記載すべき項目及びその内容の詳細さの見本を示すこととして、平成 28 年度に検討を開始した。本年度は、アジア地域でも広く活用可能となることを目指して、国内製薬企業に加えアジア規制当局やアジア地域の業界団体の意見も反映した SMF 事例を独立行政法人医薬品医療機器総合機構の HP で公表した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会（東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会）並びに東京都、大阪府及び埼玉県の薬務主管部署の方々、PMDA 医薬品品質管理部

## A. 研究目的

### A-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

研究代表者等は、日本に流通する医薬品の製造業者における品質保証体制の強化に資することを目的として、最新の国際標準を取り込んだ GMP 省令改正案の策定を開始し（平成 28 年度）、その翌年度には最終化した GMP 省令改正案<sup>5</sup>並びにその運用解説となる GMP 施行通知の改訂案（添付資料 1）を厚生労働省に提出した。研究代表者らは、GMP 省令改正案に新たに盛り込まれた事項について、医薬品製造業者における適切な実施のために、講演会等を通じて、改正事項の考え方を周知する活動を実施することとした。

### A-2 ワークショップの開催

本研究班が厚生労働省に提出した GMP 省令改正案を基にして、現在厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている（平成 30 年 3 月時点）。改正 GMP 省令の施行後は、医薬品製造業者は、有効な医薬品品質システム（以下、「PQS<sup>(※)</sup>」）を構築することが求められる。そのため、医薬品製造所での PQS の適切な導入・運用に寄与することを目的として、これから PQS の導入を開始しようと考えている医薬品製造所の実務担当者や、ICHQ10 ガイドラインに示される PQS の考え方に基づいて導入を推進しているものの有効な結果に結びつかずに苦労している医薬品製造所の実務担当者らを対象に、課題解決策を見出すためのディスカッションを中心としたワークショップを国内各地で実施することとした。

このワークショップは、上記のとおり参加者がメリットを得られるのと同時に、研究班にとっても、実務担当者と直接対話すること

を通じて、医薬品製造業者における PQS の浸透度や実際の運用状況に関する多くの情報を得られる機会でもある。このワークショップで得られた情報は、改正 GMP 省令の施行までの間に研究班としてどのような対策を行うべきかといった課題の抽出に活用できるものである。

<sup>(※)</sup> PQS : Pharmaceutical Quality System の略。

### A-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討

本研究班は、GMP 省令改正案の検討に先行して平成 26 年度に PQS の導入状況等に関するアンケートを行い<sup>6</sup>、医薬品製造業者における PQS の導入率や導入にあたっての課題を調査して、PQS の取り組みへの課題を明らかにした<sup>7</sup>。

このアンケートの結果、医薬品製造業者における PQS の導入率は約 70%であり、企業規模が小さいほど導入率が低い傾向があることが明らかとなった。この結果を受け、本年度は、アンケート並びに会議開催における研究協力者からの情報共有及び意見交換を通じて、医薬品製造所における PQS の導入状況の変化を調査すると共に、PQS の導入が遅れている、主に小規模企業が抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発等を検討することとした。

### A-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討

GMP 改正省令の施行後は、国内 GMP 調査当局は、医薬品製造所で運用する PQS の GMP 省令への適合状況を調査することが求められる。そのため、国内 GMP 調査当局に

とって参考となる「調査における PQS のチェックポイント」を作成し、PQS の調査手法を整理・平準化することとした。

#### **A-5 サイトマスターファイル事例案の作成**

本研究班は、国内外の製薬企業にとって参考となる、サイトマスターファイル（以下「SMF<sup>(※※)</sup>」）記載内容の詳細さの見本を示すことを目的として SMF 事例の検討を開始した（平成 28 年度）。平成 28 年度は主に国内製薬企業の意見を反映した事例案を策定した。本年度は、さらに平成 29 年度には、アジア地域で活用が促進されるように、APAC（Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations）での課題として、アジア規制当局や業界団体の意見を反映した SMF 事例案を検討した。

平成 30 年度は、アジア規制当局や業界団体の意見を取り込んだ SMF 事例案を最終化し公表することとした。

(※※) SMF : Site Master File の略。

### **B. 研究方法**

#### **B-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動**

日本製薬工業協会等が主催する講演会等で、本研究班が策定した GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案に関する解説の周知活動を実施することとした。聴衆の理解を容易にするために、講演では、条文案だけでなく、条文案を作成することに至った背景やコンセプトに加え、実施フロー例や模式図及び関連する不備事例を用いて説明を行うこととした。

#### **B-2 ワークショップの開催**

グループディスカッションを中心としたワ

ークショップを国内各地で実施することとした。主な対象者は、これから PQS の導入を開始しようと考えている医薬品製造所の実務担当者や、PQS の導入を推進しているものの有効な結果に結びつかずに苦勞している医薬品製造所の実務担当者とした。

開催に際しては事前にアンケート（添付資料 2）を配布し、参加者が抱える課題を明らかにした上でディスカッションのテーマを決定し、参加者が、自らの企業が抱える課題を解決するための情報を得られるよう工夫することとした。

#### **B-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討**

アンケート並びに会議開催における研究協力者からの情報共有及び意見交換を通じて、医薬品製造所における PQS の導入状況の変化を調査すると共に、PQS の導入が遅れている主に小規模医薬品製造業者が抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発等を検討することとした。

#### **B-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討**

会議開催における討議及び研究協力者からの情報共有・意見交換を通じて、欧米調査当局の PQS に係る調査方法を理解することとした。

#### **B-5 SMF 事例案の作成**

本研究班の作成する SMF 事例が国内外の製薬企業にとって有用なものとなるよう、さらに、アジア地域で活用が促進されるように APAC の枠組みを通じて、アジアの規制当局や業界団体の意見を反映し、最終化すること

とした。

## C. 研究結果

本年度の研究結果は、以下のとおり。

### C-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

以下の講演会にて、本研究班の策定した GMP 省令改正案並びに GMP 施行通知の改訂案を紹介した。聴衆の理解を容易にするために、講演では、条文案だけでなく、条文案を作成することに至った背景やコンセプトに加え、実施フロー例や模式図を用いて説明を行った。添付資料 3 として、「第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会」の講演スライドを添付する。

- ・ 「CPHI Japan 2018 原薬国際調達フォーラム」平成 30 年 4 月 19 日
- ・ 「日薬連品質委員会全体会議」平成 30 年 6 月 1 日
- ・ 「第 16 回技術講演会 新製剤技術とエンジニアリングを考える会」平成 30 年 7 月 18 日
- ・ 「関西医薬品協会品質委員会主催 第 1 回品質全体委員会特別講演」平成 30 年 8 月 23 日
- ・ 「第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会」平成 30 年 9 月 10 日・14 日
- ・ 「レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース 医薬品品質システム構築・導入の実践」平成 30 年 9 月 18 日
- ・ 「日本 PDA 製薬学会 第 9 回富山県 GMP 講演会」平成 30 年 11 月 12 日
- ・ 「平成 30 年度 マスターファイル講習会」平成 30 年 12 月 7 日
- ・ 「平成 30 年度 くすり政策講習会（富

山県）」平成 31 年 2 月 15 日

- ・ 「第 5 回インターフェックス大阪」平成 31 年 2 月 21 日
- ・ 「NPO QA センター創立 15 周年セミナー」平成 31 年 2 月 15 日、3 月 6 日
- ・ 「第 34 回 GMP とバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム（防菌防黴学会）」平成 31 年 3 月 7 日
- ・ 「岐阜県医薬品等製造業講習会」平成 31 年 3 月 22 日

### C-2 ワークショップの開催

平成 31 年 3 月 14 日に、富山県にて試行的に「医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ」を開催した。

初回としてプログラムを構築した（添付資料 4）。本会は、基礎講義並びにディスカッション（7-8 名の受講生グループで行うディスカッション並びに、講師と受講生で行う全体ディスカッション及び講師解説）から成る 2 部構成とした。さらに、ワークショップ後には、アンケートにより、本会の有益性や今後の改善点及び研究班の活動に求めること等の意見を受講生から募ることとした。

結果、製薬企業より 57 名の出席があり、活発なディスカッションを行うことが出来た（添付資料 5）。基礎講義では、ICH Q10 の解説等を通して、医薬品品質システムを運用することの意義を周知した。また、PQS に不具合が生じた事例を紹介し、各社で同様の事例が発生することの可能性を考察することをきっかけにして活発な議論を誘導した。ワークショップ全体を通して、参加者間の情報共有が促進され、各社が抱える課題がおおよそ似通っていることが明らかとなった。課題を解決するためのプロセスを深く考察するには至



らなかったため、次回の課題としたい。一方、アンケートを解析したところ、グループディスカッション並びに講師と受講生で行う全体ディスカッションが非常に有益であったとの結果であった。上級経営陣への教育訓練や、小規模医薬品製造業者における PQS の運用方法など、多くの課題も明確となった。アンケート結果をさらに詳細に解析し、今後の研究班の成果物の作成に活用したい。

### **C-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討**

#### **・アンケートによる課題抽出**

本年度は、医薬品製造業者における、PQS の導入に係る課題抽出のための設問を作成し、アンケート内容を最終化した（添付資料6）。

本アンケートは、当研究班が平成26年度に実施した、PQSに関する国内製造所における取り組み状況や導入にあたっての課題等を情報収集するために行ったアンケート<sup>6</sup>を基に作成した。

アンケートの構成は、Part 1を回答者の職務や製造所の規模等の、回答者及び企業の背景情報に関する設問とし、Part 2をPQSの導入状況や課題に関する設問とした。Part2ではさらに、医薬品製造所の抱える課題の他、本研究班が過去に作成した品質マニュアルや品質マネジメントレビュー手順書等の手順書事例<sup>8</sup>の活用状況や、今後本研究班が作成する手順書事例に対する要望に関する回答も求めるものとした。アンケートの対象は「医薬品製造所」とし、製造所単位で回答する形式とした。また、課題の抽出を容易にするために、回答方法は自由記載形式ではなく、主に

選択形式とすることとした。

#### **・PQS の導入にあたっての課題に関する情報収集**

企業に属する研究協力者より、各医薬品製造業者における PQS の導入状況や導入にあたっての課題について情報提供を受けた。その結果、PQS を導入することの意義について現場の理解を得るのが困難、どのような教育をすべきであるか、知識管理の実践方法が難しいといった課題があることが説明された。また、過去の省令改正の際には、各企業は具体的な対応方法が分からない中、業界団体から提供された手順書例などを基に自社の手順書を作成したことで対応が可能となったといった経験が紹介された。

### **C-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討**

欧米の GMP 調査当局の調査を受けたことのある企業に属する研究協力者より、欧米当局の PQS の調査方法や視点について情報提供を受けた。その結果、欧米調査当局の GMP 調査では、上級経営陣を含む組織図等を提供するものの、品質方針や品質目標及びマネジメントレビューといった事項に直結した質問は基本的に行われなかったといった状況が説明された。

### **C-5 SMF 事例案の作成**

研究班で作成した SMF 事例案を踏まえて、アジアの規制当局や業界団体の意見を反映し最終化した SMF 事例を独立行政法人医薬品医療機器総合機構の HP（<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>）に

掲載するとともに、複数の講演会で活用の促進について紹介した（添付資料 7）。

## D. 考察

### D-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

本研究班が厚生労働省に提出した GMP 省令改正案を基にして、現在厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている（平成 30 年 3 月時点）。今後は、講演活動を通じて、厚生労働省が公表する改正 GMP 省令に関する、実践的な解説や不備事例の紹介に関する活動を継続して行う必要がある。

### D-2 ワークショップの開催

本年度は、医薬品製造所における PQS のスムーズな導入のために、PQS の課題解決をテーマとしたディスカッション形式のワークショップを試行的に富山県で開催した。今後は、国内各地に展開し同様のワークショップを行うこととする。

### D-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討

本年度は、医薬品製造業者における、PQS の導入における課題抽出のための設問を含めたアンケート文面を作成した。このアンケートは平成 31 年 3 月末に国内の製造業者に配布する予定としている。来年度は、アンケート結果を解析し、その課題解決のための小規模医薬品製造業者の参考資料の開発等を検討する必要がある。

### D-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討

本年度は、欧米 GMP 調査当局の調査を受

けたことのある企業に属する研究協力者より、欧米 GMP 当局の PQS に係る調査方法や視点について情報提供を受けた。その結果、欧米 GMP 調査当局の GMP 調査では、品質方針や品質目標及びマネジメントレビューといった事項に直結した質問は基本的に行われなかったといった状況が説明された。

一方、国内 GMP 調査当局は改正 GMP 省令の施行後は、医薬品製造業者の実施する PQS について GMP 適合状況を適切に調査し評価する必要がある。そのため来年度は、国内 GMP 調査当局の意見も取り入れながら、PQS に関する調査事項を整理・平準化し、国内 GMP 調査当局にとって参考となる「調査における PQS のチェックポイント」を作成し、国内 GMP 調査員の教育活動を実施することを予定している。

### D-5 SMF 事例案の作成

本年度は、SMF 事例を最終化し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の HP で公開するとともに複数の講演会で紹介した。来年度以降、継続して本 SMF 事例の活用を講演会等で周知する必要がある。

## F. 健康危害情報

なし

## G. 研究発表

なし

添付資料

1. 本研究班が厚生労働省に提出した GMP 施行通知の改訂案（平成 30 年 4 月 4 日時点）
2. ワークショップの事前アンケート

- |  |   |           |
|--|---|-----------|
| <p>3. 講演会資料（第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会）</p> <p>4. ワークショップのプログラム資料</p> <p>5. ワークショップの案内資料（改正GMP 省令の要求事項となる医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ）</p> | <p>6. ICHQ10ガイドライン 医薬品品質システムに関するアンケート（案）（平成31年3月14日時点）</p> <p>7. SMF 事例（日本語版、英語版）</p> | <p>以上</p> |
|--|---|-----------|

---

<sup>1</sup>医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成 16 年 12 月 24 日 厚生労働省令第 179 号)

<sup>2</sup>医薬品品質システムに関するガイドラインについて(平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 1 号 薬食監麻発 0219 第 1 号)

<sup>3</sup>医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて（平成 25 年 8 月 30 日 薬食監麻発第 0830 第 1 号）

<sup>4</sup>薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（平成 17 年 3 月 30 日 薬食監麻発第 0330001 号）

<sup>5</sup>厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究 平成 29 年度報告書（H29-医薬-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

<sup>6</sup>厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究 平成 26 年度報告書（H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

<sup>7</sup>厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究 平成 27 年度報告書（H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

<sup>8</sup>厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究 平成 28 年度報告書（H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー  
サイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの  
国際統合化に関する研究  
(H29－医薬－指定－004)

平成30年度総括・分担研究報告書  
(その2 QMS分野)

研究代表者 櫻井 信豪

平成31年(2019年) 3月

# 目 次

## I 総括研究報告書

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究……………1

櫻井 信豪

## II 分担研究報告書

1. 医療機器QMS分野 ……………5

櫻井 信豪 宮本 裕一

## 厚生労働行政推進調査事業費

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度

#### 総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特定細胞加工物）及び医薬品の流通規制の 4 つの分野に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。

研究の本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

#### ○医薬品 GMP ガイドライン

##### （1）GMP 省令改正案の検討について

平成 28 年度より GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討を開始した。研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。GMP 省令改正案に盛り込まれた主な項目は、ICHQ10 ガイドラインに示される医薬品品質システムの導入や平成 25 年度に GMP 施行通知を改訂して盛り込んだ、製造管理・品質管理上の重要事項（品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等の参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者の管理）等である。また、GMP 省令改正案を厚生労働省に提出した同時期に、GMP 省令改正案の運用を解説する GMP 施行通知の改訂案も提出した。本年度は、厚生労働省が進める GMP 省令の最終化作業をサポートする傍ら、講演会等で研究班の策定した GMP 省令改正案・施行通知案を周知する活動を重点的に実施した。数多くの講演会等による講演を行ったほか、特に製造業者が導入しにくい製品品質システムについては、少人数によるワークショップ形式で理解を深める取り組みを開始した。来年度は、引き続き国内周知のためにワークショップ形式の周知活動を実施し、そこから浮かび上がる課題等を踏まえ、業界団体が作成する GMP 事例集の作成に協力する予定である。

##### （2）サイトマスターファイルの事例作成

GMP 調査前に規制当局側に提出する製造所の詳細情報がサイトマスターファイルであるが、平成 28 年度からこの事例作成に着手した。平成 30 年度には、インドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の協力を得て計画どおり最終化した。

### (3) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

PIC/Sの無菌医薬品に関するGMPガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この改訂作業チームに我が国も参画することにした。本研究班では、業界団体等の協力を得ながら、現行のAnnex1から特に改善が必要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果を改訂作業チームに意見提出した。さらに、他のPIC/S加盟当局内での議論を経たAnnex1改訂案でPublic Consultationが平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間に実施された。本研究班ではこれに対する意見を国内意見として取り纏め提出した。現在、Public Consultationで提出された意見をもとにPIC/S加盟当局内でガイドラインの最終化に向けた議論が行われている。

### ○医療機器 QMS ガイドライン

#### (1) ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。本年度は省令改正を公布予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説 (案) の作成は来年度を予定している。

#### (2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 では電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。平成 29 年度は、また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。その結果、我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。そのため、回答した事業者から、紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見が多数あった。そこで、本年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査を行った。この内容等を踏まえ、来年度はガイダンス文書作成を検討する予定である。

#### (3) QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日

薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところであるが、QMS 調査権者によっては、QMS 調査結果報告書の内容がこれに従って記載されていない事例が散見されている。そのため、平成 29 年度に本研究班では QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の作成を開始した。本年度は、この記載事例案を完成させるとともに、これに関するアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資するべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。

#### ○再生医療等製品 GCTP ガイドライン

本研究班では、再生医療等製品の品質の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を提案し、GCTP 上、具体的に製造所で活動すべき項目を明示してきた。平成 28 年度に、特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」が研究成果としてまとめられたことから、この研究成果を参考として、平成 29 年度より、この指針の作成を開始した。本研究班では、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品の本質に関わる問題点を明らかにした。本年度は、抽出した問題点を踏まえ、研究班内で議論を行った結果、「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」を完成させた。また、本指針案の英訳作業も行った。来年度はこの指針案から派生する具体的な課題を考慮した事例集(Q&A)の作成等を行う予定である。

#### ○医薬品流通に関するガイドラインについて

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を平成 28 年度に作成した。平成 29 度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。本年度はこれら意見や提案を踏まえ、「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」を完成させ、最終的に厚生労働省から事務連絡として発出された。本年度は、報告会や講演を通じ、普及啓発を行う予定である。

#### 研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

木村和子 金沢大学

詳細内容はそれぞれの分担研究報告書に記載のとおり。





厚生労働行政推進調査事業費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 宮本 裕一 埼玉医科大学

研究要旨：本研究は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器」という。）に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器製造販売業者及び製造業者（以下「医療機器製造販売業者等」という。）、QMS 調査実施者（以下「調査実施者」という。）の質の向上に寄与すべく実施している。本年度は、平成 31 年 3 月 1 日に完全移行される ISO 13485:2016 準拠の QMS 省令の施行を見据え、その適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、以下の三つの研究課題に取り組んだ。

（1）ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

平成 31 年 3 月 1 日から、QMS 省令のベースとなっている ISO 13485:2003 が、ISO 13485:2016 に完全移行される。QMS 省令第二章は、ISO 13485:2003 と同等であることを公表しているため、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO 13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 度は、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令（案）の作成を行った後、法令用語への修正作業及び難解な用語を分かりやすい言葉に置き換える作業を行い、本年度は省令改正を公布予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説（案）の作成は来年度を予定している。

（2）電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO 13485:2016 への移行に伴い、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。本年度は、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施し、その結果についてまとめた。

文書及び記録に関しては、QMS 省令において取り扱う医療機器の種類に応じて 5 年

間若しくは 15 年間以上の期間保管することが求められている。一方で我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。またアンケート結果からも、大多数の事業者から紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見があった。そこで、本年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく訪問調査を行った。

### (3) QMS 調査結果報告書の平準化

平成 29 年度の本研究において、調査実施者における QMS 調査結果報告書（以下「調査報告書」という。）の記載内容の平準化とその充実を図るため調査報告書の記載事例案の作成を行った。本記載事例案は、昨年度 ARCB に提示されておりその内容について周知を行ったところである。本年度は、本記載事例案について ARCB にアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資すべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

一般社団法人日本医療機器産業連合会の方々、一般社団法人日本臨床検査薬協会の方々、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会の方々、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会の方々、医薬品関係者、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々

#### A. 研究目的

平成 26 年 11 月 25 日施行の医薬品医療機器法は、医療機器の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準適合性調査（以下「QMS 調査」という。）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、規制当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。

本研究班では、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、本来の ISO 13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、支障なく対応できるよう、各種ガイダンス文書

を作成し、行政通知、事務連絡等を通して公表してきた。この間、ISO 13485:2016 が平成 28 年 3 月に発行され、経過措置期間である 3 年以内に、ISO 13485:2003 と整合している現行の QMS 省令を、新たに一部の要求事項が強化された ISO 13485:2016 対応のものへと整合させる必要が生じてきた。現行 QMS 省令の制定からわずか 3 年程度しか経過していない状況において、これら要求事項を反映した QMS 省令を新たに制定することは、被調査者である医療機器製造販売業者等はもとより、調査実施者にとっても混乱を生じかねず、新たな QMS 省令の運用指針を明確にする必要がある。

特に電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いられるコンピュータソフ

トウェアに対して、その使用にあたりバリデーションを求める等の要求事項が追加されることについては、文書や記録を電磁的に管理する医療機器製造販売業者等が増加傾向にあるにもかかわらず、既存の関係法令や通知を十分に理解しないまま運用している例も散見され、今般の追加要求事項に対応できる素地があるとは考えにくいことから、平成 29 年度に医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。

我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、記録の保管管理に際しスペースの確保、識別、防護のための管理に多くのリソースが割かれている。アンケート調査の結果からもわかるとおり、紙媒体から電磁的な記録媒体での管理への移行の要望も多いことから、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、実態について学ぶ必要があった。

平成 29 年度の本研究においては、調査報告書の平準化による効率的な調査を実現することを目的に調査報告書の記載事例案を作成したところであった。本記載事例案は調査実施者において周知されており、いくつかの機関ではその運用も開始されている。本年度は本記載事例案の最終化に向けてその実効性を確認する目的で、その利用実態についての調査を行った。また、調査報告書の海外当局との相互活用の推進に資するため本記載事例

案の英訳作業を行った。

上述の背景及び昨年度までの研究成果を受け、本研究班では (1) ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成、(2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成、(3) QMS 調査報告書の平準化の検討及び国際的に通用する報告書の作成を促すため、調査報告書の記載事例 (以下「報告書記載事例」という。) の提示、以上三つの課題に取り組む。これにより医療機器製造販売業者等の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すとともに、調査実施者の作成する調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図ることができると考える。

## B. 研究方法

研究班は、一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品関係者と QMS 調査を実施する PMDA 及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会 (以下「ARCB」という。) の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 3 項目についての各種検討や文書作成を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、複数の作業班へと分割された。

### B-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

ISO 13485:2016 の制定及び JIS Q 13485:2018 の作成に携わった専門家の方々、ISO 13485:2016 を適用規格として QMS を構築した企業の方々及び調査実施

者を中心に、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令（案）の作成を行った。しかしながら本年度予定されていた QMS 省令改正の公布は予定が延期されたため、当初予定されている逐条解説（案）の作成は来年度実施する。

#### B-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、アンケート調査を平成 30 年 1 月 16 日から 2 月 28 日まで実施した。アンケートの質問項目の作成作業は、研究協力者のうち、国内外の電磁文書記録の管理に対して造詣の深い方々を中心に素案を作成して頂き、これを研究班全員で査読、追記修正を複数回繰り返すかたちで進められた。アンケートは、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、日本製薬団体連合会会長、一般社団法人日本臨床検査薬協会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長宛て協力依頼を行うとともに、上記団体に加盟していない企業からの回答を貰うため、厚生労働省から各都道府県宛、本研究の活動を周知して頂いた。これらのアンケート結果は設問ごとに集計、グラフ化し、結果として電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成の必要性について示唆された。

平成 29 年度の本研究においては、電磁的な文書及び記録の管理に関する国際状況についての理解と医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン（案）」作成時の手順を参考にすると

め、当該ガイドラインの作成に関わった専門家を招き、本研究班員を対象に勉強会を実施した。当該勉強会では医薬品分野における国際的な電磁的な文書及び記録の保管・管理に関するガイドラインの紹介があったが、実際に医療機器の現場で活用できるかは、実態を把握した上で検討する必要があった。このため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、その電磁的な文書及び記録の保管管理の実際について把握することとした。特に本年度実施したアンケートの結果によると、紙媒体で作成した記録の電磁的な記録媒体での管理への移行の要望が多かった。よって本企業訪問に際しては、電磁的記録等の管理の実態のほか、上記移行の経験についてフォーカスした訪問調査とすることとした。

#### B-3. QMS 調査結果報告書の平準化

平成 29 年度の本研究において作成した調査報告書の記載事例案の利用実態について確認するために、ARCB を対象に添付資料 1 のアンケート表を使った実態調査を行った。また、ARCB 及び PMDA で記載事例案の英訳作業を実施した。

### C. 研究結果

#### C-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

なし

#### C-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

医療機器製造販売業者等の業態を検討、現状の把握と指針として必要な項目を明らかにするため、アンケート調査を実施

し、結果を集計した。(添付資料 2)。

アンケート結果としてはまず、紙媒体で管理している文書あるいは記録について、電子媒体に移行することを要望する回答が一部実施済みを含めて多数を占める結果となった。これらの移行にあたっての問題点としては、費用、時間等の問題が挙げられており、電子媒体への移行について、注意点、留意点を示したガイダンス文書の作成が望まれる状況であることが示されていた。

アンケート結果から、米国における電子媒体の管理体制の現状把握をすべく、X社およびY社の米国施設に対し、添付資料3のとおり、訪問調査を実施した。

離れた施設間での情報共有を目的として紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体化する作業を実施していた施設では、当該作業に際しても真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施しており、記録の信頼性を担保していることがわかった。本研究ではこの具体的な事例を収集することができた。

このほか、電磁的な文書・記録の管理に際しては、米国FDAが発行した医療機器分野に適用される要求事項(21CFR Part11。以下単に、「Part11」という。)を中心に考えられており、近年発行された医薬品分野における種々のData Integrityに関するガイドラインは必ずしも意識されていないことがわかった。QMSソフトウェアバリデーションに際しても、米国FDAが発行したガイドライン(「General Principles of Software Validation」)を主要な要求事項と捉えられており、上記ガイドラインを参考にし

つつ、リスクマネジメントと各QMSソフトウェアの特性に応じた形でバリデーション活動を実施していることがわかった。

### C-3. QMS 調査結果報告書の平準化

平成30年11月よりアンケートを開始し、12月末までに添付資料4のとおり、回答を得た。90%を超える機関より、参考になったという意見が得られたほか、69%の機関から様式若しくは記載方法について自社の調査報告書に反映したとの回答が寄せられた。

このほか、ARCBとPMDAとの間で添付資料5のとおり調査報告書案の英訳版を作成した。英訳に際しては、直訳に拘らず海外認証機関が使っている用語を使うように留意した。

### D. 考察

【ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成】

ISO 13485:2016 への対応は、欧州及びオーストラリアでは平成31年3月までに、カナダでは平成31年2月までに対応を完了する予定である。また、米国でもISO 13485:2016 への法規制上の対応を検討しており、特に日本から海外に医療機器を輸出する企業にとって、その対応は急務である。また、日本の製造管理及び品質管理の水準を国際標準とするために、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令を早期に作成することは大変意義があると考えられる。一方、施行後5年を経過しない現行の QMS 省令への対応に苦慮する国内企業も多いことから、今後新たに制定する QMS 省令への対応を滞りなく行うためには、分か

りやすい解釈を示すと共に、講習会等を利用して積極的に周知を図るなど、国内企業に対する継続したフォローアップ活動も重要となる。また、作成した QMS 省令及び逐条解説を各企業に浸透すべく、施行後は講習会等で積極的に周知していきたいと考えている。

#### 【電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成】

QMS 省令で要求される文書、記録の電磁的管理については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（平成 17 年 3 月 25 日付け厚生労働省令第 44 号）、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知）（以下「ERES 指針」という。）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」（平成 26 年 8 月 27 日付け薬食監麻発 0827 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて要求事項が示されているが、QMS 調査実施時において、未だその「真正性」、「見読性」、「完全性」が不十分な電磁的文書、記録を提示されることも多く、適切な文書・記録の電磁的管理に手をこまねいている医療機器製造販売業者等が存在するのが実情である。また、ISO 13485:2016 の発行に伴い QMS ソフトウェアの適用のバリデーションに関する要求が強化され、今後 ISO 13485:2016 に対応した改正が予定される

QMS 省令では、QMS 省令で作成が求められる文書、記録を電磁的に管理するために使用するソフトウェアに対してバリデーションの実施が求められるため、これに対応できる何らかの指針の必要性も考慮しなければならない。研究班にて作成し、医療機器製造販売業者等に実施したアンケート結果において、現状紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行するためのガイダンスの作成が望まれていることが示された。また、現状の国内におけるコンピュータシステムによる文書管理の状況についても、アンケート結果により把握することができた。

本年度は、米国医療機器製造施設に対して訪問調査を実施し、海外の大規模施設における医療機器の電磁的文書及び記録の管理の実態について調査を実施した。アンケートの中で要望が多かった「過去に紙媒体で作成された記録の電磁的記録媒体への移行」について、本研究においてはその具体的事例を収集し提示することが出来た。我が国においても米国の法規制である Part11 同様に ERES 指針の中で、各種記録の保持にあたり真正性、見読性、保存性を求めているところであるが、紙媒体を電磁的媒体に移行する場合においても上記要件に適合することが求められる。本事例は事業者がその対応を検討する上で参考になると思われた。

このほか、医療機器分野の電磁的文書及び記録の管理の分野においては、国際的な大規模施設といえども適用可能な要求事項としては主に Part11 と FDA ガイドラインに限定されており、左記内容を自社の管理ポリシーに落とし込むことで要

求を遵守することを確実にしていた。日本においては、Part11 に相当する要求事項として ERES 指針が平成 17 年に発行されているが、FDA ガイドラインに相当するものは発行されていない。これら要求事項の整備状況も、今後の検討していく中で有益なインプットとなりえるものと思われた。今回訪問を実施した施設では上記に加えて QMS ソフトウェアに対するリスクマネジメントを実施しており、運用する上でのリスクの低減が図られていた。上記措置が医療機器分野に特異的な運用であるかどうか不明であるが、リスク分析による工程分析とそれに対する対応は適切に電磁的文書及び記録を管理する手段として有効ではないかと思われた。

今回の訪問調査及びアンケートの集計結果を踏まえた上で、関係者と議論を行いガイドライン等の作成にあたっていきたい。

#### 【QMS 調査結果報告書の平準化】

平成 29 年度に作成した調査報告書事例案の運用状況についてアンケート調査を実施したところ、比較的肯定的な意見が多く、多くの認証機関でその内容を自社の運用に取り入れていることがわかった。一方でアンケート結果には具体的な事例を提供することによる調査内容の形骸化に対する懸念も示されており、今回の調査報告書事例案の利用にあたり柔軟に対応する必要がある旨周知する必要も示唆された。今回の調査報告書事例案は、調査実施者に対して法的な拘束力を持つものではないが、調査実施者がこれに準じて調査報告書を記載することで国際的

にも十分に受入れられるものになると期待される。今回のアンケートでは、上記のとおり、報告書事例案の周知及び運用が進んでいることが確認できた。

また今年度は、本調査報告書事例案の英訳作業を併せて行うことが出来た。近年 MDSAP や日本・台湾間の調査報告書の受入れなど、実際に国を越えて相互に調査報告書を活用していく枠組みが具体的に提案若しくは実行されている状況であり、本英訳はこれを後押しできるものとして今後活用できるものと期待出来る。

次年度は、改正後の QMS 省令に対応したものとすべく修正を加えるとともに関係者からの意見を聞いたうえで最終化するべく必要な対応をしたい。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

1. なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

#### 添付資料

1. QMS 調査結果報告書の平準化のための検討（アンケート：協力のお願ひ）



2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果
3. 米国医療機器製造業者（2社）に対する訪問調査結果について
4. QMS 調査結果報告書の平準化のための検討：アンケート結果について
5. Example of How to Write QMS Audit Reports

ARCB 関係各位

2018 年 11 月 30 日 調査報告書 WG

## QMS 調査結果報告書の平準化のための検討 (アンケート: 協力のお願い)

提出年月日: 2018 年 月 日

機関名: \_\_\_\_\_

昨年来、厚生労働科学研究班におきましては、「QMS 調査結果報告書の平準化」を1テーマとして活動してきたところですが、平成 29 年度の活動としては、各認証機関からご提供頂きました報告書(標準的な記載例)を基に研究班(調査報告書 WG)にて記載事例(案)を作成し、ARCB 全体会議(2017 年 12 月 15 日 及び 2018 年 4 月 16 日)を通じて共有させて頂きました。この記載事例作成(活用)の趣旨は、会議の席で PMDA(登録認証機関監督課)からもご説明が御座いましたが、平成 30 年度におきましては、この記載事例案が配布された以降、各認証機関での活用状況を把握したく、下記のアンケートにご協力をお願いいたします。

## 記

設問① :

適当なものに ○印	記載事例案について、現在の対応状況について教えてください。(1~5の中から1つお選びください)
	1. 様式/記載方法、共に全面的に採用している。
	2. 様式は自社基準であるが、記載方法は全面的に採用している。
	3. 様式は自社基準で、記載方法は部分的に採用している。
	4. まだ採用していない。(新 QMS 調査要領が発出されてから採用する予定)
	5. その他 (1. ~4. に該当しない場合は、具体的に教えてください。) ⇒

設問② :

適当なものに ○印	記載事例案について、どういった印象をお持ちでしょうか? (1、2のいずれかをお選びください) また、その理由についても教えてください。
	1. 参考になった。 (理由⇒
	2. 参考にならなかった。 (理由⇒

設問③ : その他ご意見が御座いましたら教えてください。(可能な限り、箇条書き等で簡潔な記載をお願いします。)


(行が足りない場合は、ご自由に追加してください)

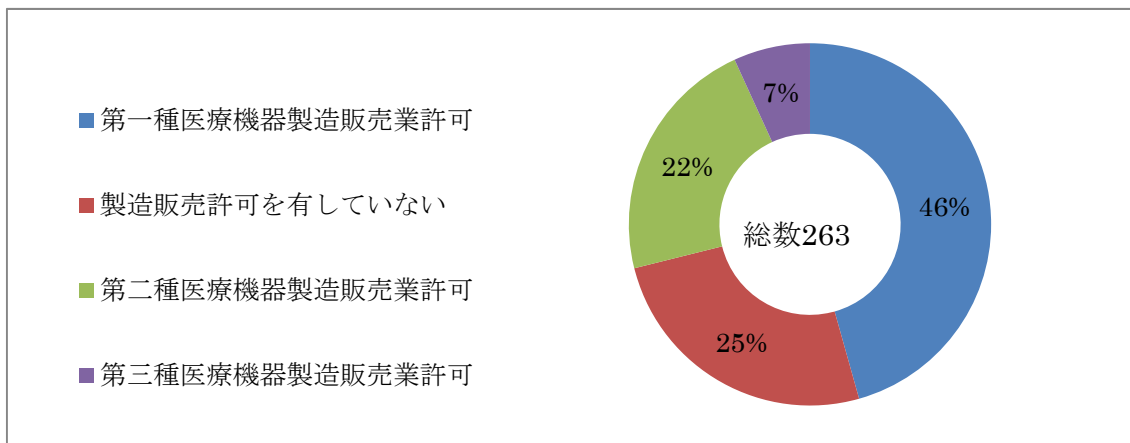
以上

## 電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果

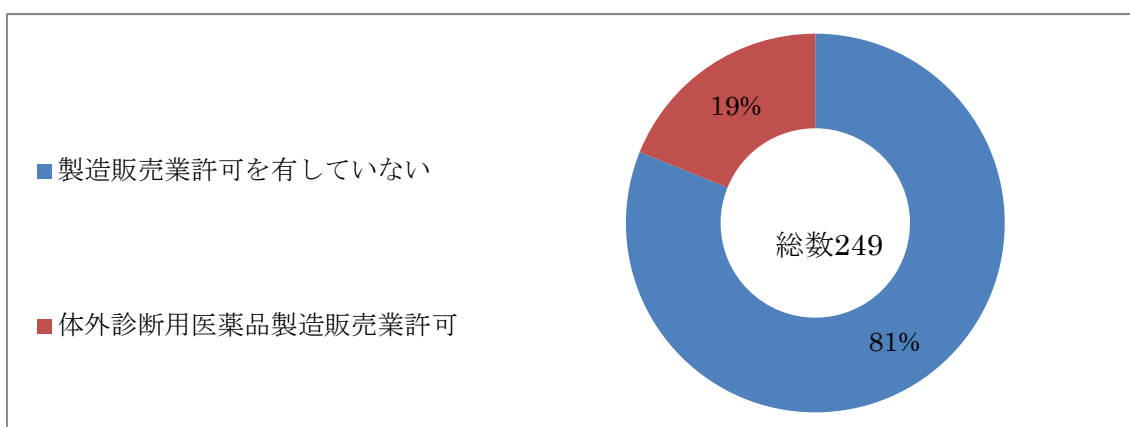
厚生労働科学研究：GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

分担研究：QMS の国際統合化に関する研究

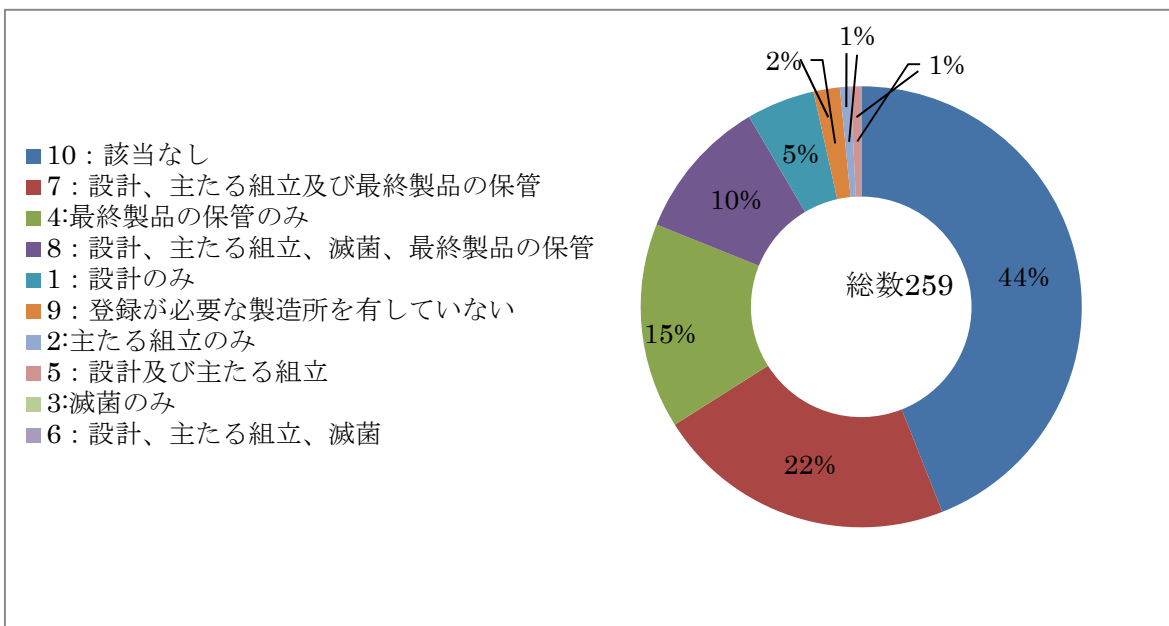
## 1. 貴社の製造販売業許可(医療機器)



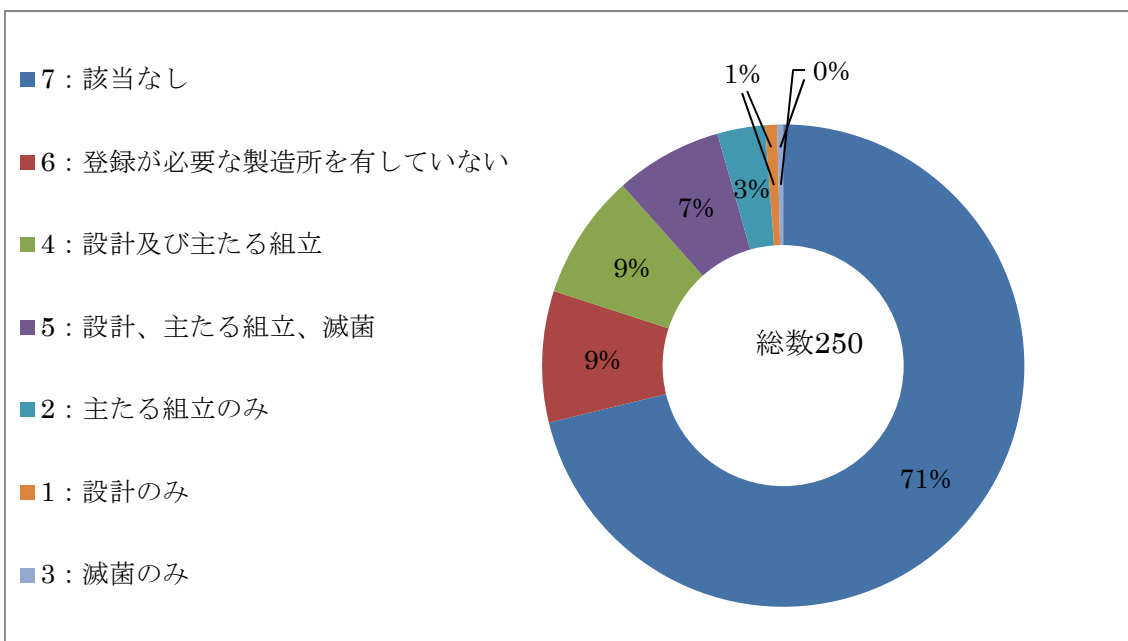
## 2. 貴社の製造販売業許可(体外診断用医薬品)



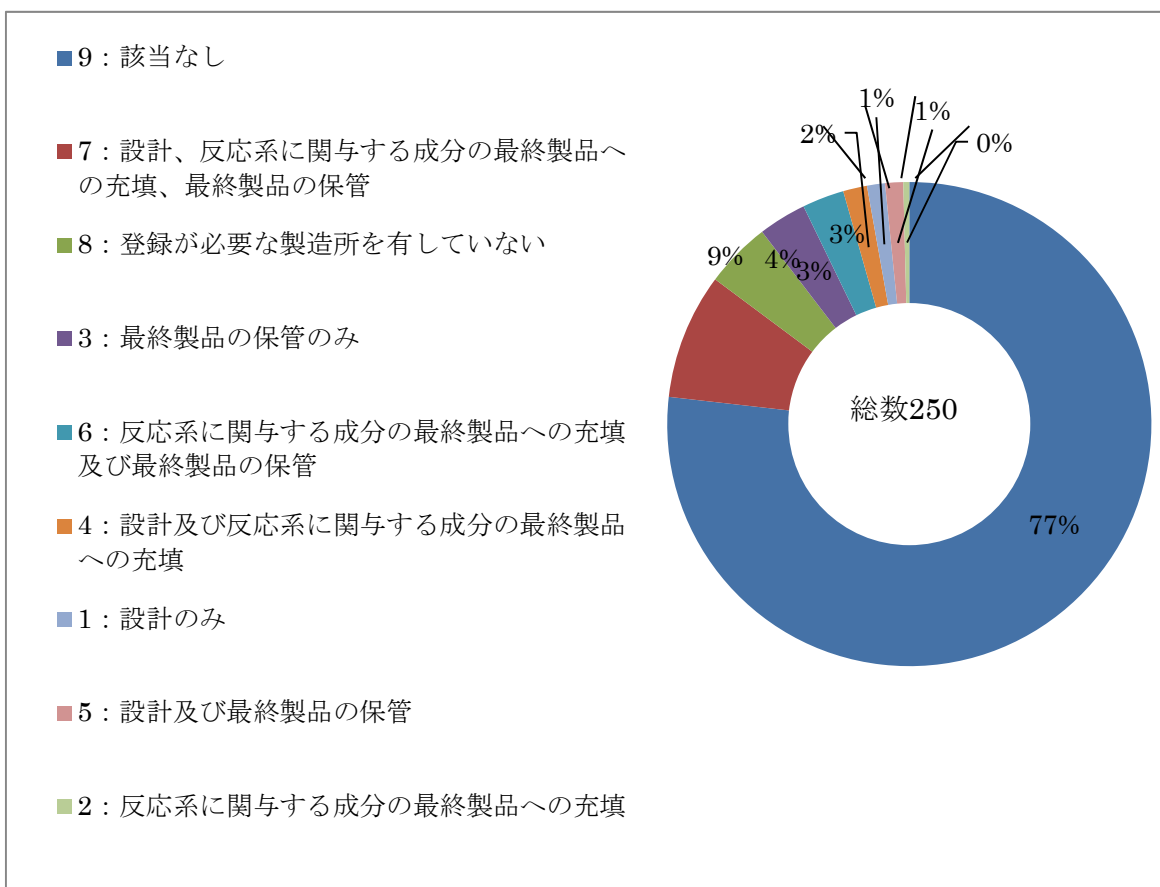
## 3. 貴社の製造所登録(医療機器・国内)



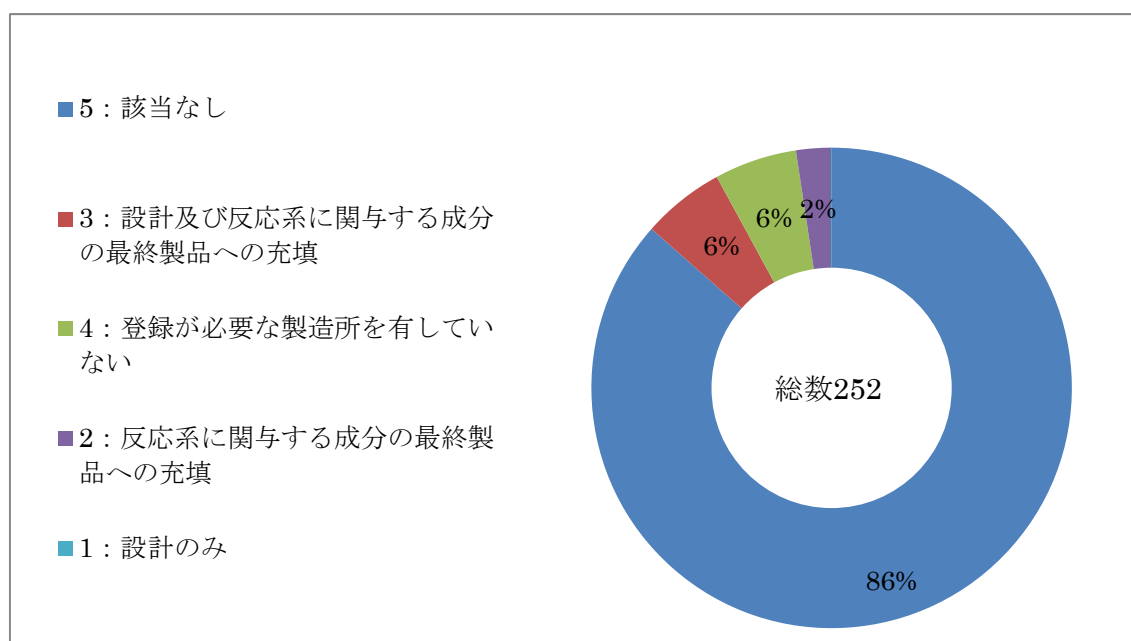
4. 貴社の製造所登録(医療機器・外国)



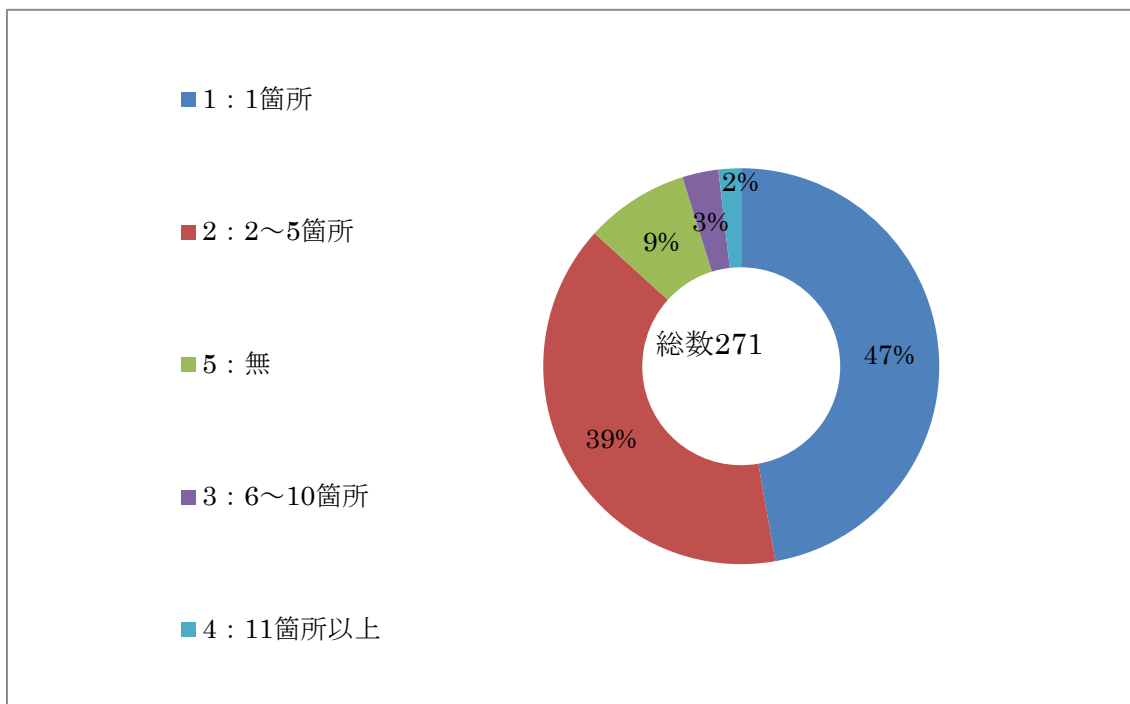
5. 貴社の製造所登録(体外診断用医薬品・国内)



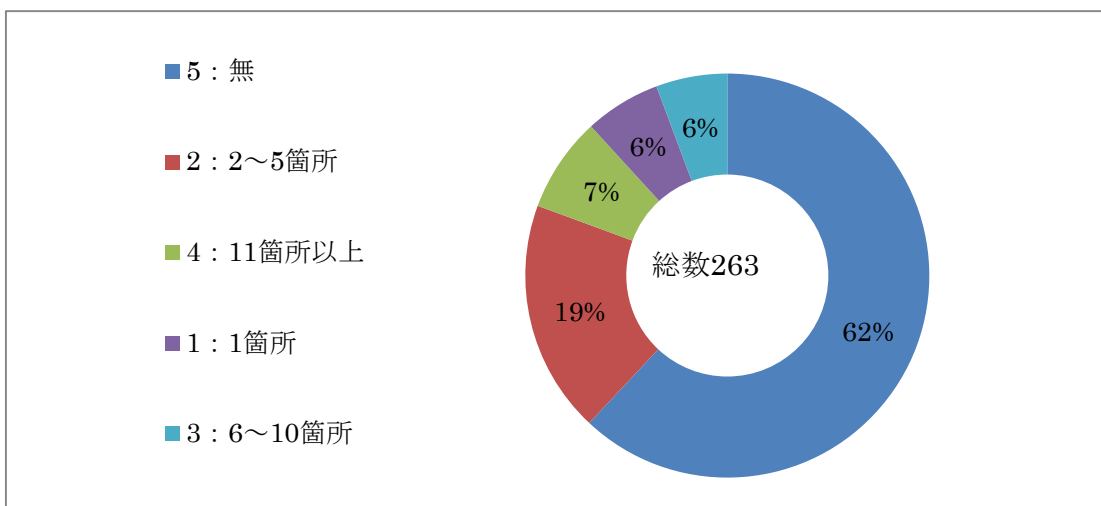
#### 6. 貴社の製造所登録(体外診断用医薬品・外国)



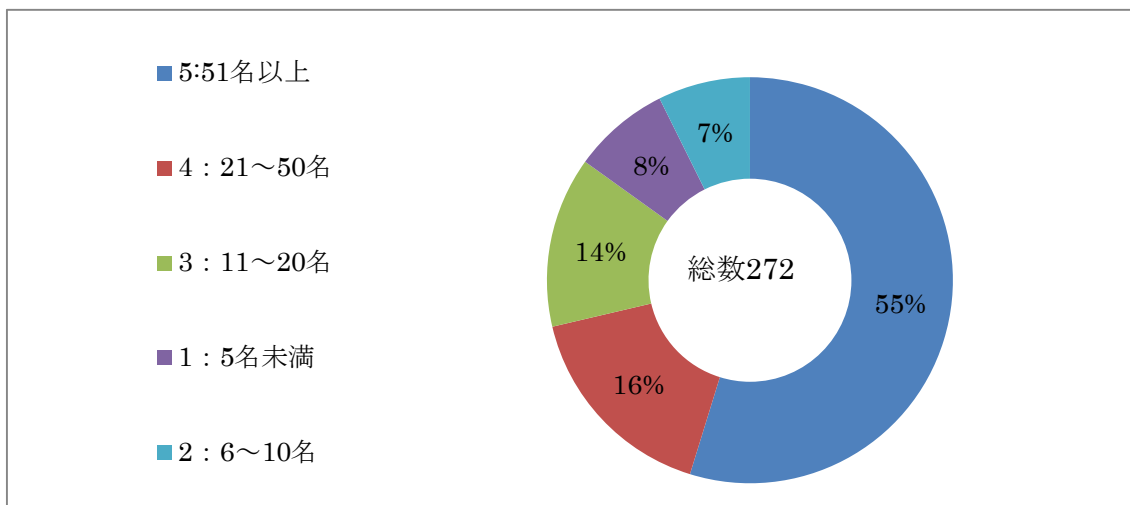
## 7. 貴社の登録製造所数（国内）注 1)



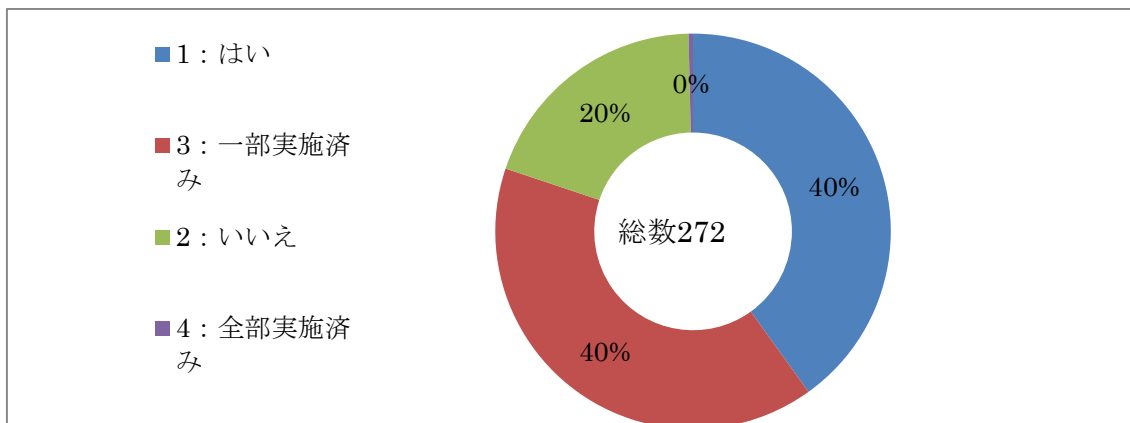
## 8. 貴社の登録製造所数（外国）注 1)



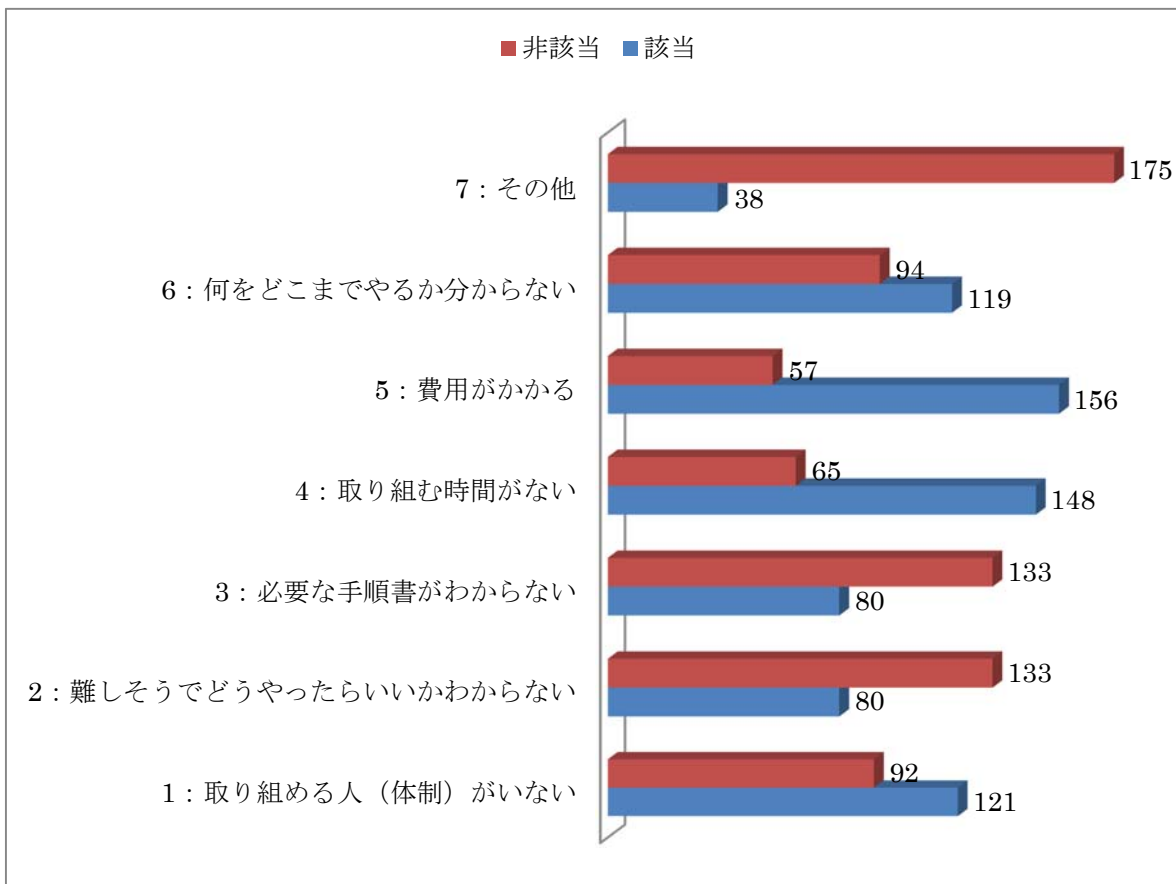
## 9. 貴社の QMS に関わる従業員数



10. 紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行したいですか?

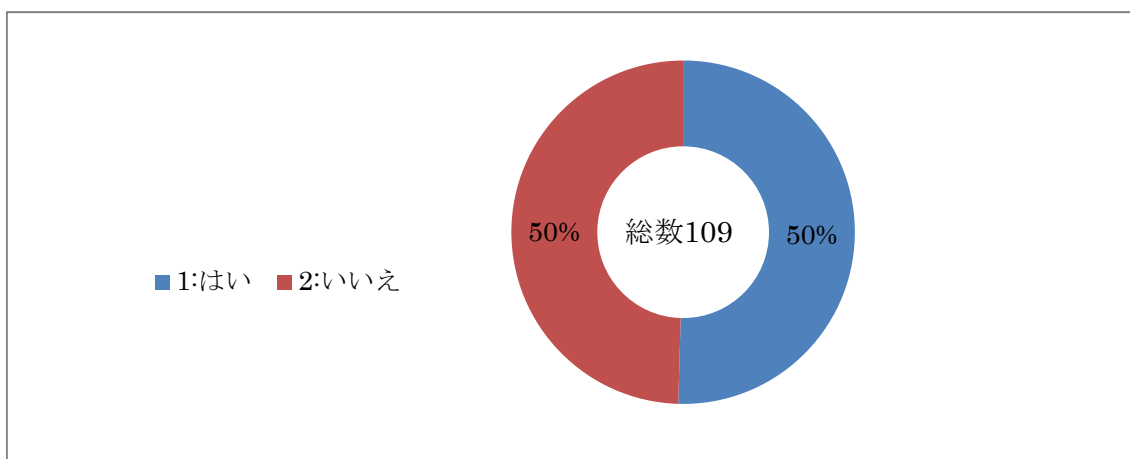


12. (設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 97%  
電子媒体による管理へ移行するにあたり問題点、課題は何ですか?(複数回答可)



13. (設問 10 で 1 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 100%

紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握しておりますか?

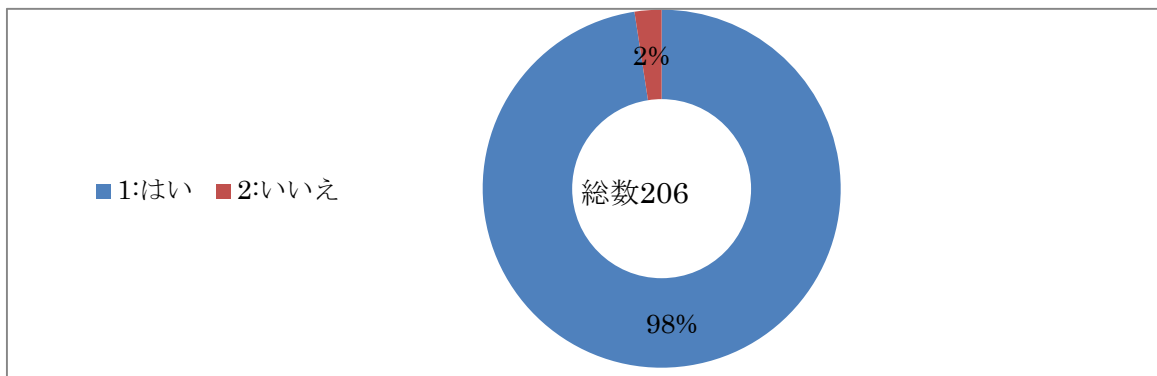


14. (設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 94%

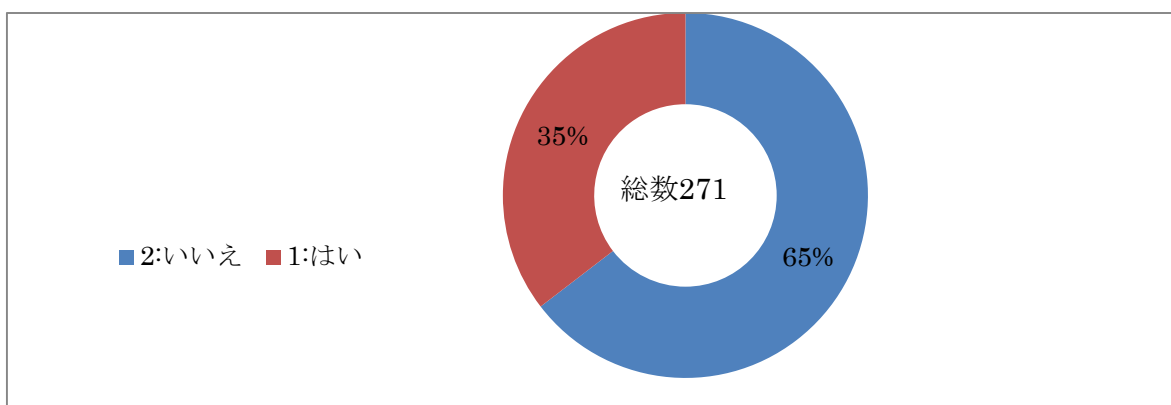
紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握する



ためのガイダンス文書があれば、有用だと思いますか？

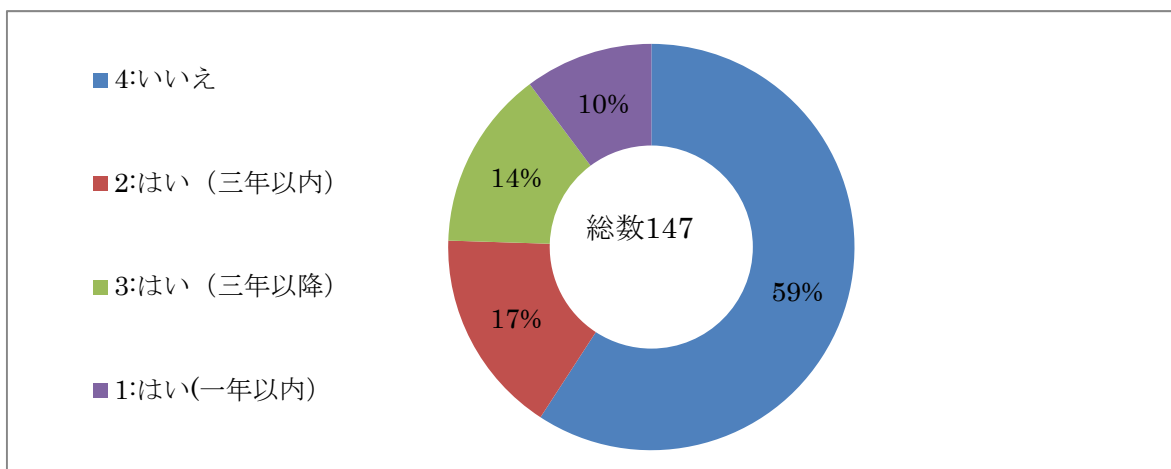


15. 貴社では QMS 省令で求められる文書に対して、コンピュータシステムによる文書管理を行っておりますか？

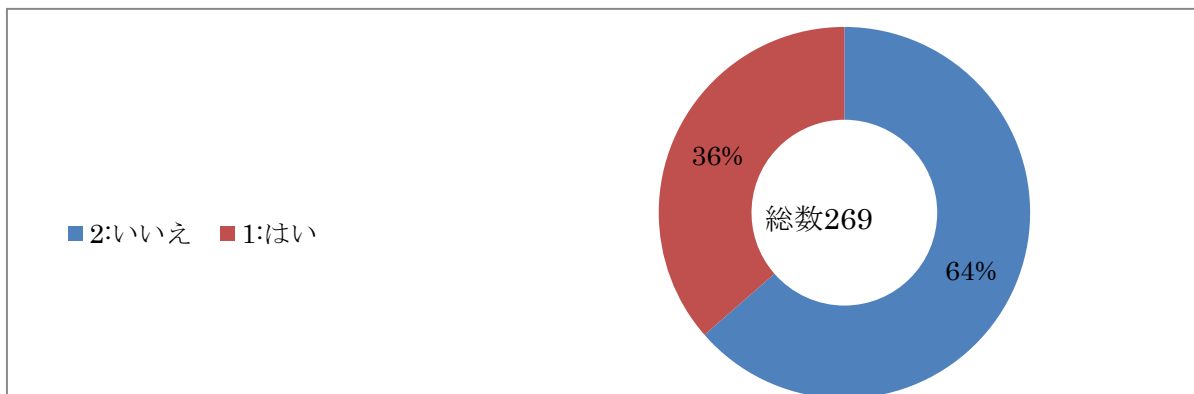


16. (設問 15 で「はい」と回答された方は回答不要です。) 回答率 85%

貴社では QMS 省令で求められる文書に対して、コンピュータシステムによる文書管理の検討又は導入を予定しておりますか？

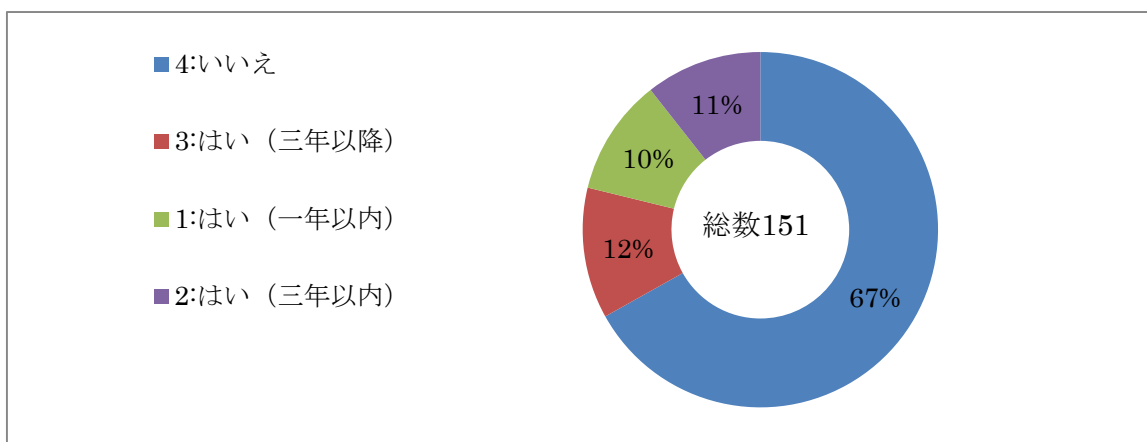


17. 貴社では QMS 省令で求められる記録に対して、コンピュータシステムによる記録管理を行っておりますか？



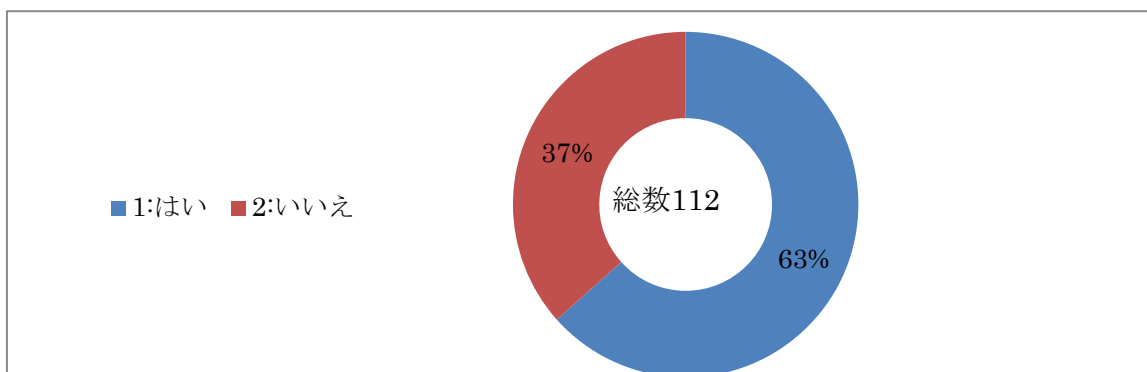
18. (設問 17 で「はい」と回答された方は回答不要です。) 回答率 88%

貴社では QMS 省令で求められる記録に対して、コンピュータシステムによる記録管理の検討又は導入を予定しておりますか?



19. (設問 15 及び 17 のいずれも「いいえ」と回答された方は回答不要です。) 回答率 75%

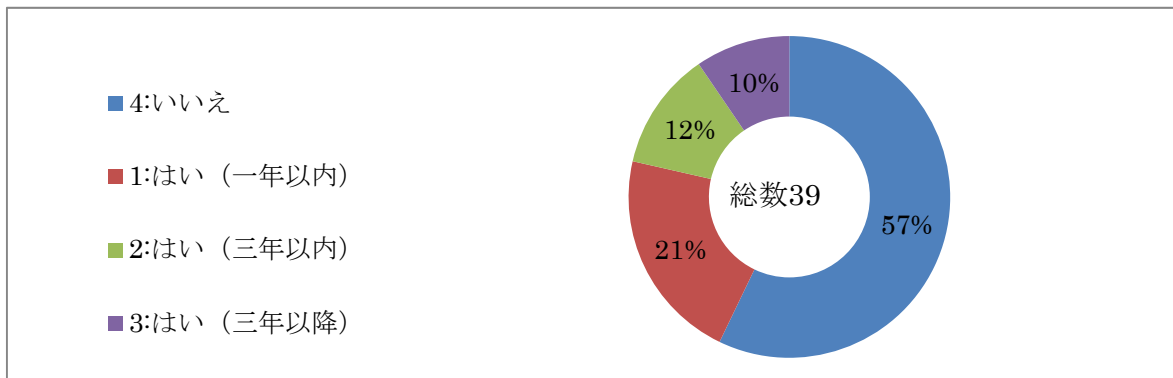
貴社では QMS 省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名を使用しておりますか?



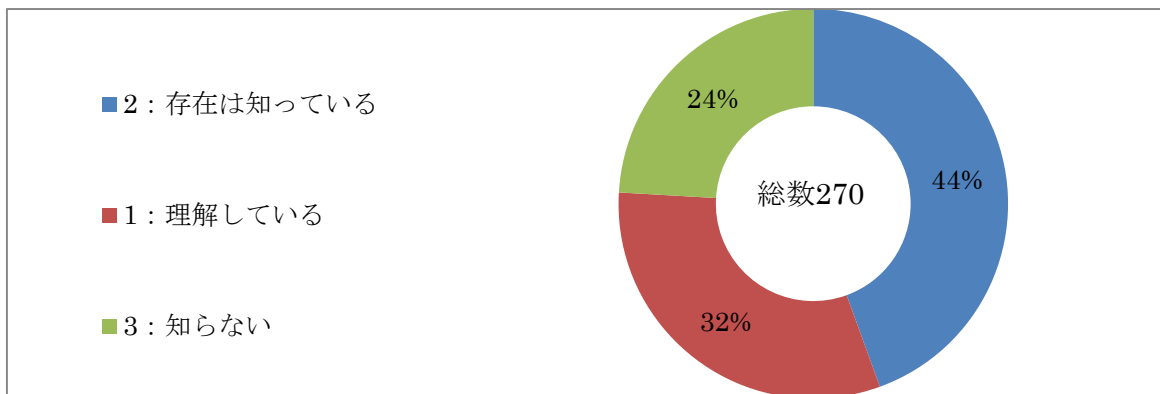
20. (設問 19 で「はい」と回答された方は回答不要です。) 回答率 62%

貴社では QMS 省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名の検討又は導

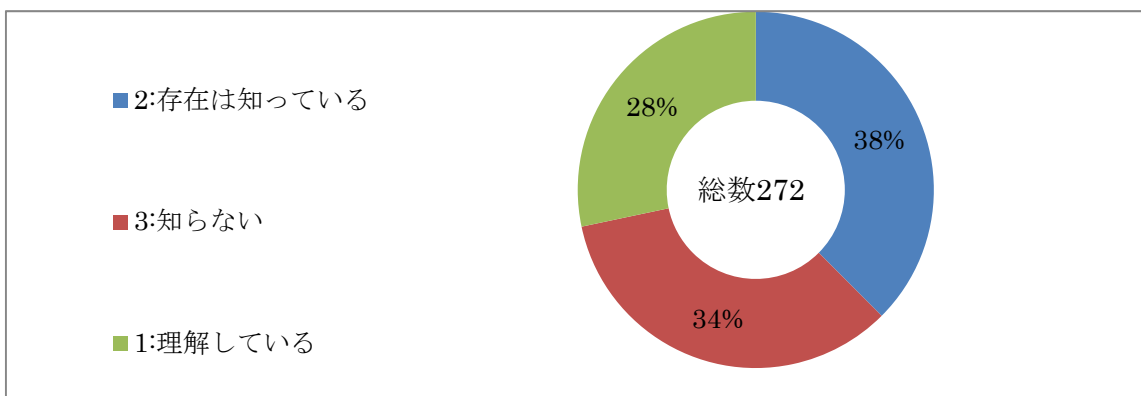
入を予定しておりますか?



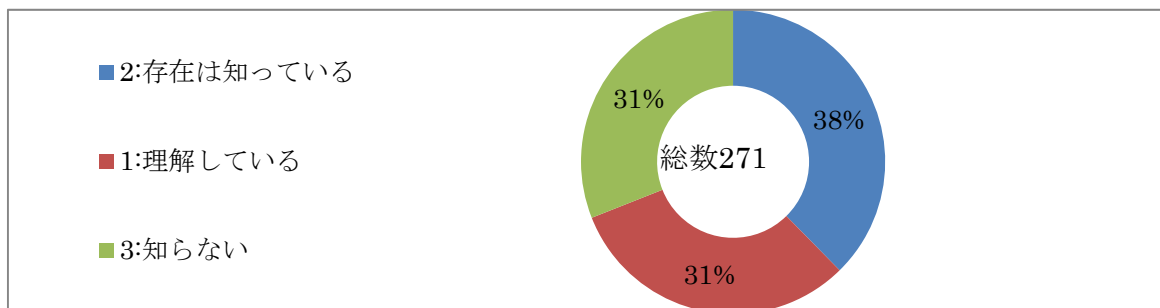
21. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つである平成17年厚生労働省令第44号注2)をご存知ですか?



22. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つであるER/ES指針注3)をご存知ですか?



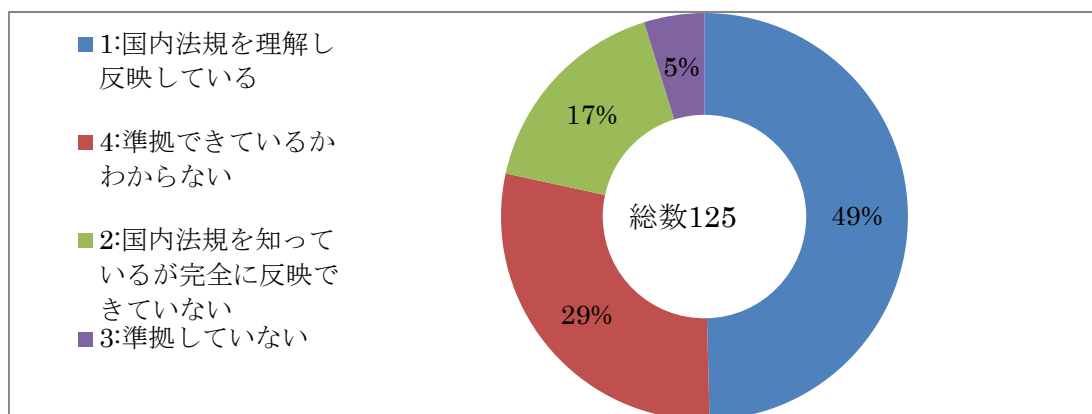
23. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する海外法規(例:FDA Part 11注4)をご存知ですか?



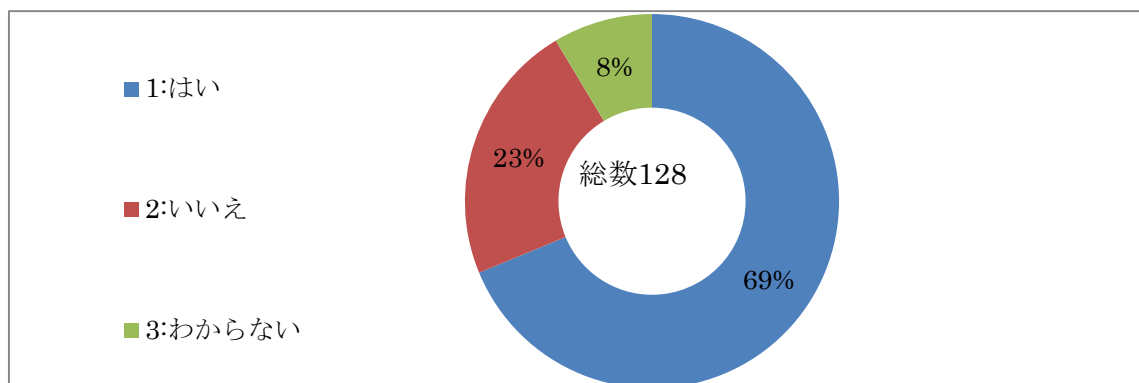
コンピュータシステムにより文書、記録を電磁的に管理している企業にお尋ねします。

(該当しない方は回答不要です)

24. 貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、国内法規の要求事項に準拠していますか？

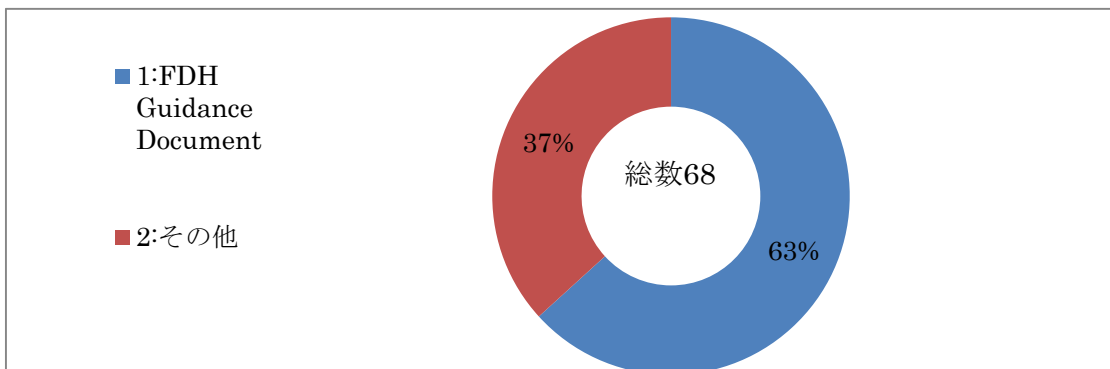


26. 貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施していますか？

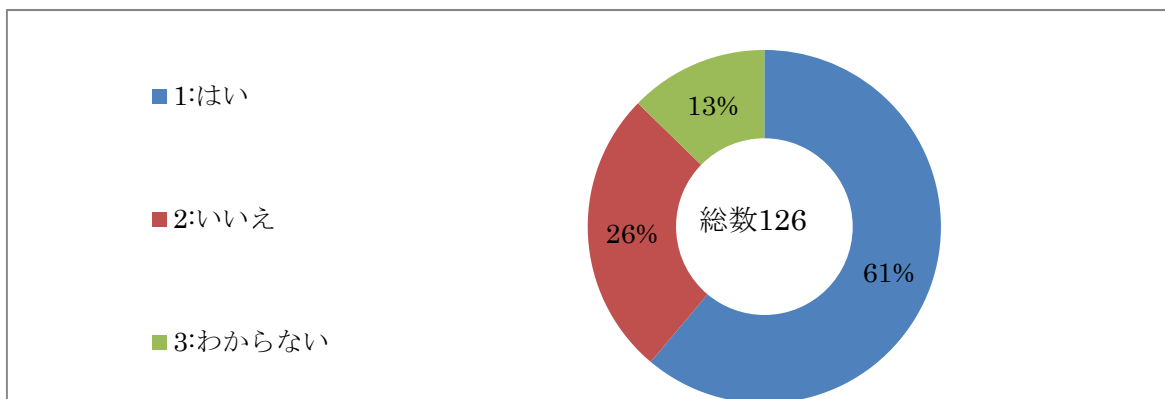


27. (設問 26 で「いいえ」、「わからない」と回答した方は回答不要です。) 回答率 77% 当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施するにあたって、

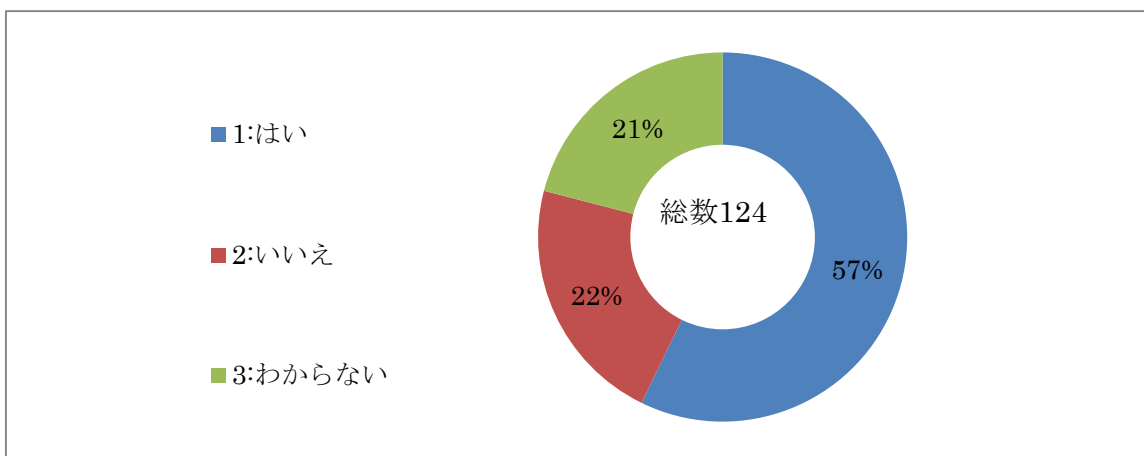
準拠したガイドラインは何でしょうか？



28. 当該コンピュータシステムを使用するにあたり、QMS への影響の程度、重篤度に応じたリスクアセスメントを実施していますか？

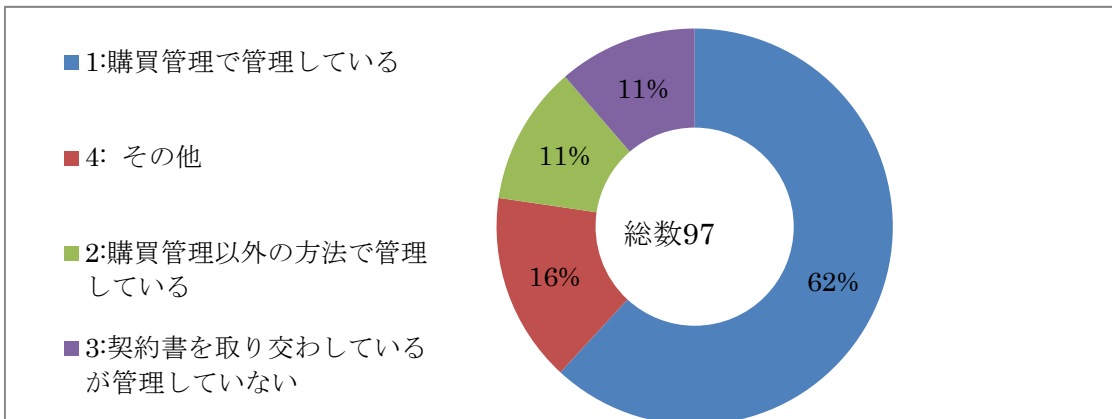


29. コンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理に関して、データインテグリティ 注 5 の担保のための措置について実施していることはありますか？



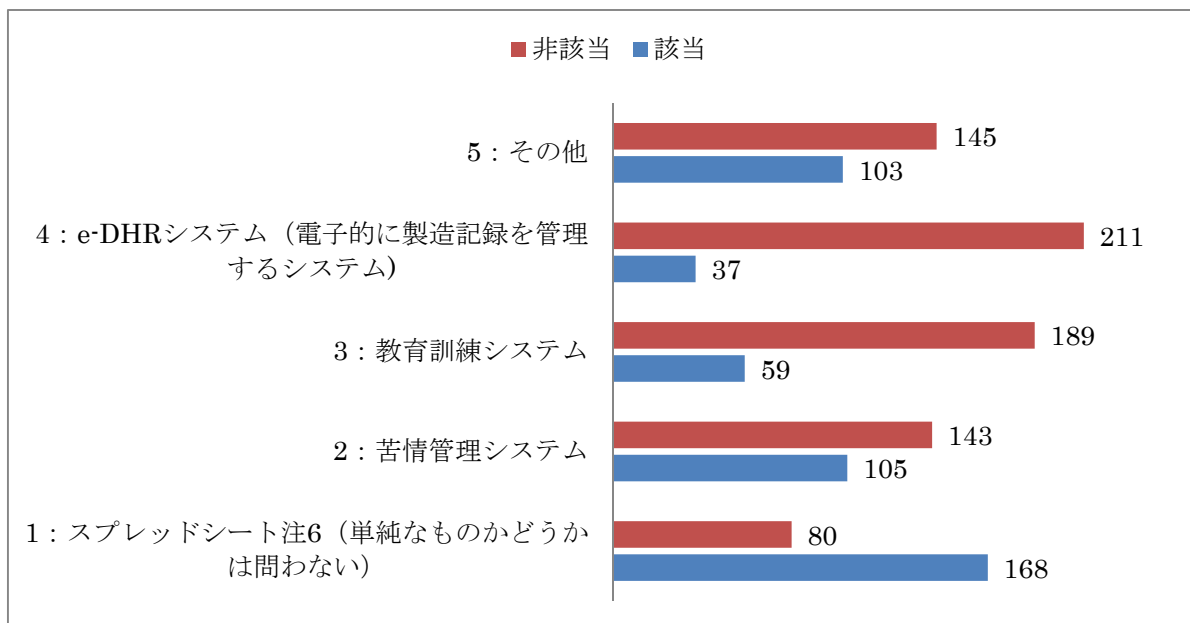
30. 貴社で使用されているコンピュータシステムの開発を外部委託している場合、委託先の管理を行っていますか？

注) 市販のコンピュータシステムをそのまま使用している場合は回答不要です。

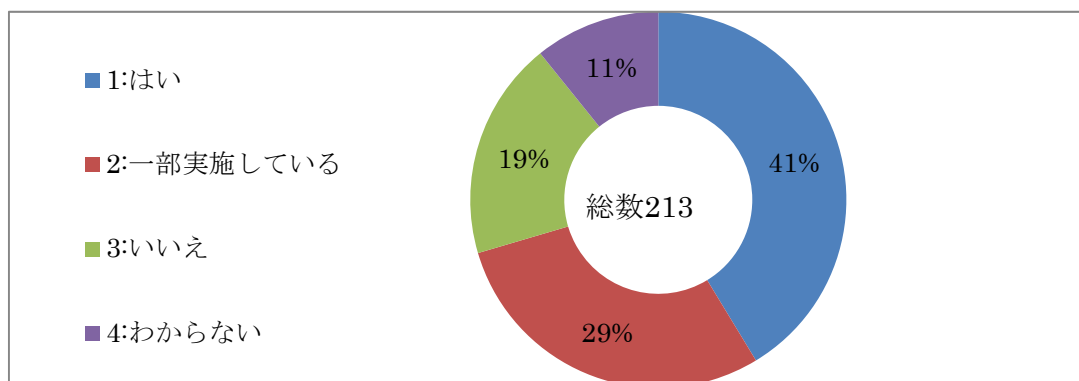


ISO13485:2016 で要求する「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」についてお尋ねします。

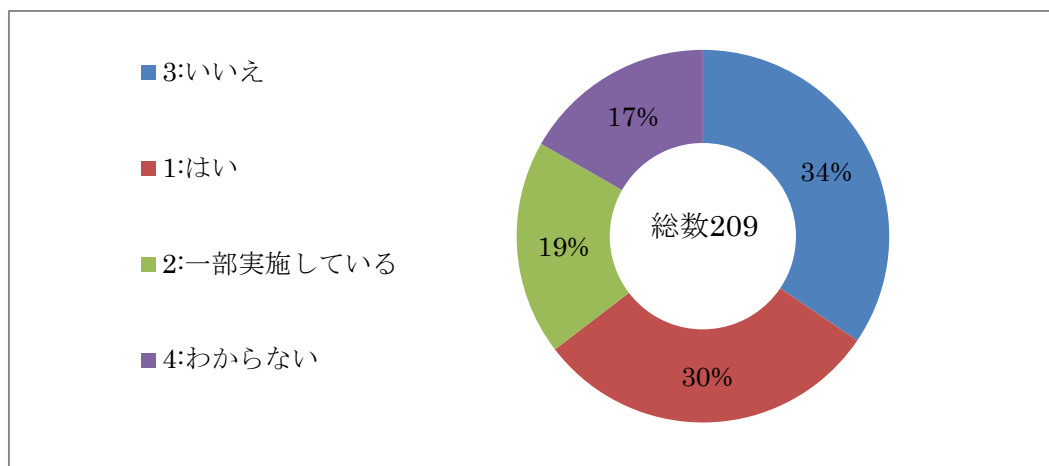
31. 貴社で使用している「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」を選択してください。(複数回答可)



32. 設問 31 で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアについて、その使用にあたりバリデーションを実施していますか?

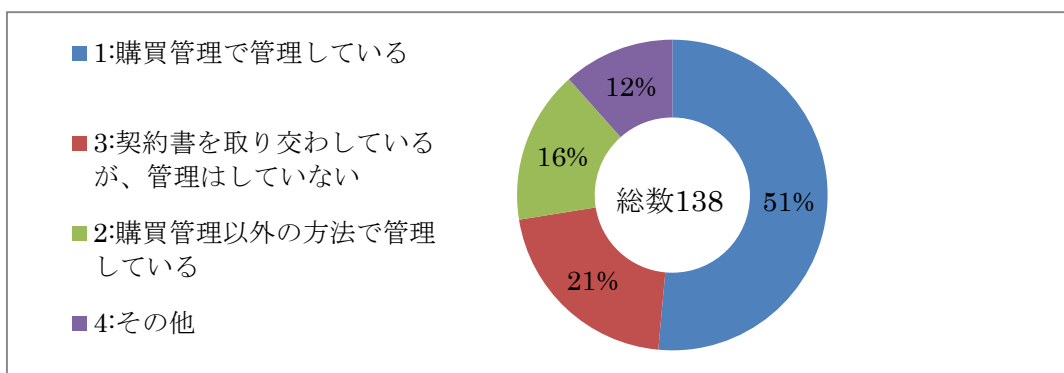


33. 設問 31 で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアについて、その使用にあたり、リスクアセスメントを実施していますか？



34. 設問 31 で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアの開発を外部委託している場合、委託先の管理を行っていますか？

注) 市販のコンピュータシステムをそのまま使用している場合は回答不要です。



## 米国医療機器製造業者（2社）に対する訪問調査結果について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

平成31年2月

## 1. 訪問日時

平成31年1月22日（X社）及び平成31年1月24日（Y社）

## 2. 確認内容

## 2. 1. 紙媒体で作成した過去の記録の電子媒体への移行について

Q1：紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体へ移行したことがあるか？

X：ない。

Y：ある。

（移行の実績がないX社に対する聴取結果）

Q2：なぜ実施しないのか？

X：紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体へ移行することで、記録の破損や逸失などのリスクを下げることはできるが、これらはコストと直接の関連性がない。移行にかかるコストを考えると、実施する必要性は低い。

（以下のQ3からQ9は、移行の実績があるY社に対する聴取結果）

Q3：なぜ実施したのか？

Y：製造所が複数の拠点に分かれており、ある製造所で製造した中間製品を別の製造所で完成品とする場合がある。複数の製造所の人員が同一の文書を参照できると利便性が高いため、電子媒体への移行を行った。

Q4：紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体へ移行した後に紙媒体の記録を廃棄したか？

Y：紙媒体の記録の廃棄は、各事業部が判断して行う。確認した範囲では、廃棄した実績はない。電子媒体の記録があれば十分であるが、紙媒体の記録も残すことで万全を期している。

Q5：どのように移行作業を実施したか？

Y：従来から取引のある業者に対して事前に要件を定義した上で業務委託した。要件として、成果物が読めること、1ページごとに紙文書と電子データを突合すること等を求めた。移行作業は当該業者の社内手順書に従って教育訓練された作業員が実施し、紙媒体をスキャンして作成したPDFファイルを暗号化してUSBメモリに格納した状態で成果物として納品を受けた。

Q6：移行作業に係るバリデーションを実施したか？

Y：上記の成果物の受け入れに際しては、成果物をシステムに試験的に取り込み、以下の1)から3)の検証作業を実施した。

1) 抜き取りでデータを検索し、該当するデータを検出できるか。

2) データと紙原本の内容が一致するか。

3) 移行作業を指示した書類の数と成果物のデータの数的一致するか。

上記の検証作業のほか、紙媒体で作成した受入検査記録を自社で電子媒体へ移行し、システムに取り込む作業を日常的に行っているが、当該作業に係るバリデーションを実施した実績がある。当該バリデー



ションでは、紙媒体の記録をスキャンして作成したPDFファイルに紙媒体の記録の色が反映されること（色に意味合いがある場合に限る）、300dpiの解像度があること、生成されたPDFファイルがサーバーに適切に搭載されることなどの検証作業を実施した。

Q7：委託先の業者をどのように管理しているか？

Y：上記の委託先業者は、その時点で委託先リストに登録されていた供給者であったため、品質管理監督システムの中でその適格性を確認している。移行作業の委託に際してあらかじめ基準を設定して選定を行ったわけではなく、それまでの取引内容をふまえ、当該業務を行うことができると判断した。

Q8：電子媒体へ移行した後の記録の監査証跡は、システム上どのように処理したか？

Y：システムへの登録以降は、監査証跡が自動的に作成されるようになっている（詳細は、「2.3. 文書管理に関する電子システムの管理について」に記載した）。

Q9：電子媒体の記録は、どのようなファイル形式か？

Y：イメージデータ（PDFファイル）として生成される。また、紙媒体の記録に記載した内容を文字情報として認識し、PDFファイル自体ではなく、システムに保持しており、これにより電子媒体の記録に含まれる文字情報による検索が可能である。なお、PDFが最も支持されているファイル形式であることから、この形式を選択した。

## 2.2. 要求事項について

Q10：ER/ESについて参照している要求事項は何か？

X及びY：CFR Part 11及びFDAガイダンス（General Principles of Software Validation）である。

Q11：医薬品分野のData Integrityに関するガイダンスを取り入れているか？

X：取り入れている。

Y：参考にしているが、要求事項ではないため必須とは考えていない。

Q12：ISO TR 80002—2について考慮しているか？

X：FDAが認定している規格ではないため、考慮していない。

Y：考慮していると思うが、直接の担当ではないためよくわからない。

## 2.3. 文書管理に関する電子システムの管理について

Q13：電子システムを使用するにあたってパスワードの管理をどのように行っているか？

X及びY：電子システムへのログイン時に、ユーザー名及びパスワードの入力を求めている。パスワードは定期的に変更しており、変更頻度はシステムごとに決めている。パスワードはユーザーごとに固有のものである。

Q14：監査証跡はどのように残されるか？

X：文書の作成・改訂時の確認・承認に際してユーザー名・パスワードの入力、IDカードのPCへの挿入が必要である。確認日、承認日、承認者、確認・承認した文書番号、版番号等の監査証跡はシステム上に自動的に保存される。この他、文書へのアクセスログもシステムに自動的に記録される。また、登録された電子媒体の文書（PDFファイル）の全てのページに正式な文書である旨の透かしを入れている。

Y：文書の作成・改訂時の確認・承認に際してパスワードの入力が必要である。確認日、承認日、承認者

等の監査証跡はシステム上に自動的に保存される。この他、承認者・承認日については、自動的に電子媒体の文書（PDFファイル）の一部として記録される。

Q 1 5 : 監査証跡を定期的に確認しているか？

X及びY : していない。

Q 1 6 : バックアップはどのように行っているか？

X : バックアップは、IT部門が管理している。バックアップの手順は、システムごとに決められており、データはサーバーで安全に管理されている。

Y : バックアップは、データの更新部分のバックアップを毎日、フルバックアップを定期的に行っている。データサーバーは、複数の拠点に設置しており、詳細な管理手順は全社のバックアップ手順に規定している。

Q 1 7 : 電子システムに関する教育訓練をどのように行っているか？

X : 文書管理の責任は、品質システム担当部門が負っており、責任者の権限は、業務分掌に定義している。ユーザーに対して電子システムに関連する手順書のトレーニングを行っているが、ユーザーの役割によってトレーニングの要求が異なる。

Y : ユーザーに対して関連する手順書に関するトレーニングを行っている。文書管理に関する電子システムに関しては、IT部門と文書管理担当部門がそれぞれ違う側面から責任を負っており、それぞれ必要なトレーニングを受けることになっている。

## 2. 4. QMSソフトウェアのバリデーションについて

Q 1 8 : QMSソフトウェアのバリデーションはどのように実施するか？

X : 以下の1)及び2)のとおり。

### 1) QMSソフトウェアのバリデーション

QMSソフトウェアのバリデーションの対象となるソフトウェアは使用目的に応じて3種類に分類している。分類ごとに、確認すべき項目を定めているわけではなく、ソフトウェアごとに規制要求事項への適合の必要性等を考慮して設定する。FDAはバリデーションの範囲について明らかにしておらず、検証すべき事項は、特定の要求事項から展開したものではなく自社の経験等に照らして設定している。

### 2) スプレッドシートのバリデーション

スプレッドシートの中で自動処理を行っていて計算過程を確認できない場合はバリデーションの対象としている。主に機能テストやリスク分析（誤ったデータを受け付けないことの確認等）を行っている。

Y : 機能テスト、非機能テスト（アクセス管理、セキュリティ管理）等を実施する。バリデーションの内容は、対象となるソフトウェアの適用範囲と内容に応じて決定する。

Q 1 9 : QMSソフトウェアに対してリスクマネジメントを実施するか？

X : FMEA等の手法でリスクマネジメントを実施する。

Y : FMEA等の手法でリスクマネジメントを実施するが、ビジネスリスクも考慮に含める。

Q 2 0 : QMSソフトウェアに対する再バリデーションを実施しているか？

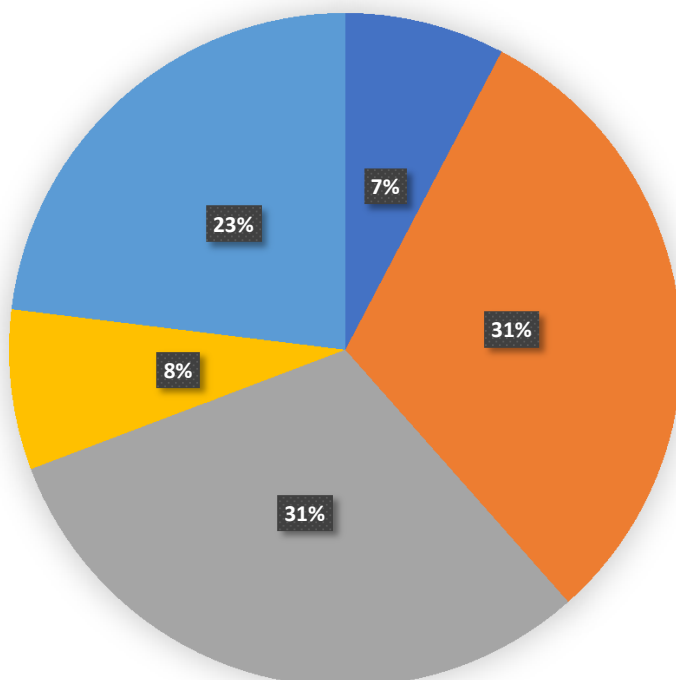
X : 初期のバリデーションとして実際の使用方法を想定したシナリオテストを行っているため、定期的な再バリデーションを行う必要はなく、ソフトウェアの変更時やシステムに係る要求事項が変更された場合に必要に応じて行っている。

## QMS調査結果報告書の平準化のための検討:アンケート結果について

対象:医薬品医療機器法登録認証機関(全13機関中、全機関が回答。)

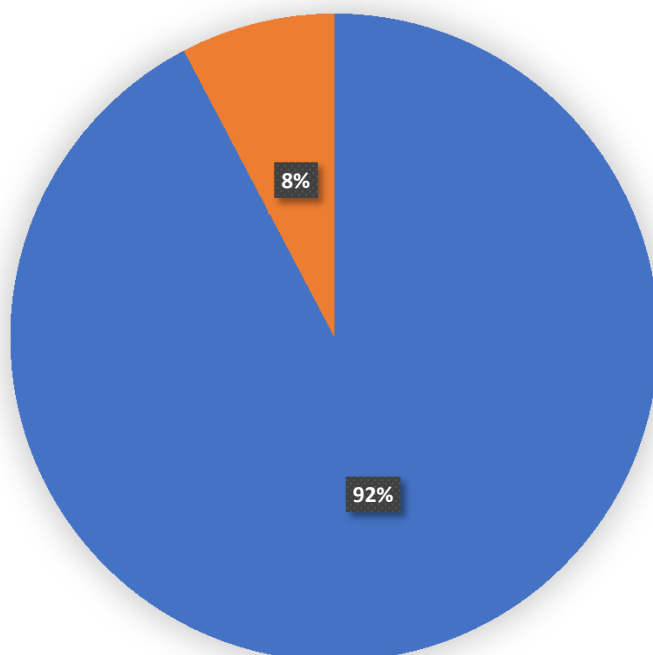
アンケート実施時期:平成30年11月、12月

### 設問①:記載事例案に対する対応状況について



- 1. 様式/記載方法、共に全面的に採用している。
- 2. 様式は自社基準であるが、記載方法は全面的に採用している。
- 3. 様式は自社基準で、記載方法は部分的に採用している。
- 4. まだ採用していない。(新QMS調査要領が発出されてから採用する予定)
- 5. その他 (1. ~4. に該当しない場合は、具体的に教えて下さい。)

### 設問②:記載事例案に対する印象について



- 1. 参考になった。
- 2. 参考にならなかった。

**Health and Labour Sciences Research Grants**  
**Regulatory Science Policy Research Project for Pharmaceuticals and Medical Devices**

**Study on Internationally Harmonized Guidelines for Good Manufacturing Practice (GMP), Quality Management System (QMS), Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice (GCTP), and Pharmaceutical Excipients**

**Example of How to Write QMS Audit Reports**

1. Purpose

Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In Vitro Diagnostic Reagents have been set as requirements for manufacturing/marketing of these by Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Ministerial Ordinance No. 169 of 2004 (hereinafter referred to as “QMS Ordinance”).

Audits to confirm compliance with the QMS Ordinance are conducted by 15 audit organizations (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [PMDA] and 14 registered certification bodies as set out in Article 23-2-23 Paragraph 1 of the Act [as of April 1, 2017]) in accordance with the “Guidance on Quality Management System (QMS) Audit” [revised in July 31, 2017, PSEHB/CND Notification No. 0731-11, Administrative Notice of the Compliance and Narcotics Division [CND], Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau [PSEHB], MHLW; hereinafter referred to as “Guidance on Audit”]).

The Guidance on Audit was released as the standard operating procedure for QMS audit-related activities, and it provides instructions on how to write a “QMS Audit Report” (hereinafter referred to as “Report”) that has to be prepared by each audit organization in accordance with international standards such as GHTF/SG4/N33R16:2007. However, the guidance hasn’t provided any specific style of the report, and the way of describing audit trail (level of details) for each subsystem, in particular, is left to the discretion of each audit organization.

The Guidance on Audit also specifies that if an on-site audit report that indicates confirmation of compliance by another audit organization within the previous 3 years is submitted, the relevant audit organization is allowed to shift to desktop audit at his/her own discretion. In addition, mutual acceptance of reports between overseas and Japanese regulatory authorities is promoted in recent years. Under these circumstances, our study group decided to provide an example of how to write a Report to enhance the content and ensure consistency, hoping the mutual use of reports prepared by domestic and overseas audit organizations will further be facilitated.

2. Background

- The number of description items and their names shown in this writing example are designed to be consistent, as far as possible, with the description items listed in Attachment 6 of the Notification of the Guidance on Audit. This writing example has been prepared for use for renewal audits of facilities involved in the manufacturing and marketing of medical devices. Each audit organization is expected to flexibly modify the contents of the descriptions on an individual basis.
- In Section 4 (6) “Content of audit” in this example, sample texts are presented for each subsystem listed in “Table 3 Subsystems for Compliance Audit” in the Notification of the Guidance on Audit. On the other hand, in order to emphasize audit items of higher importance, audit trails about representative requirements in each subsystem, as shown in Table 1, are only specified in this guidance as examples. It

should therefore be noted that, when writing an actual QMS Audit Report, each audit organization needs to additionally describe, as appropriate, other audit items than those presented in this guidance shown hereinafter.

Table 1: Requirements Considered during Creation of the Example of How to Write QMS Audit Reports

○: Considered

△: Partially considered

—: Not considered

Subsystem	Related major requirements under the QMS Ordinance	Applicability	Remarks
Management	Article 5 General Requirements for Quality Management System	△	Only Paragraphs 5 and 9 are considered.
	Article 7 Quality Manual	○	
	Article 10 Management Commitment	—	
	Article 12 Quality Policy	○	
	Article 13 Quality Objectives	○	
	Article 14 Quality Management System Planning	—	
	Article 15 Responsibility and Authority	○	
	Article 16 Management Representative	○	
	Article 17 Internal Communication	○	
	Article 18 Management Review	○	
	Article 19 Review Input	—	
	Article 20 Review Output	—	
	Article 21 Provision of Resources	—	
	Article 22 Competence of Personnel Performing Quality-related Duties	○	
	Article 23 Competence, Awareness and Training	○	
	Article 56 Internal Audit	○	
Article 77 Training	—	(Not applicable to this writing example)	
Article 81-2 (4) Training	—	(Not applicable to this writing example)	
Design Control	Article 30 Design and Development Planning	○	
	Article 31 Design and Development Inputs	○	
	Article 32 Design and Development Outputs	○	
	Article 33 Design and Development Review	○	
	Article 34 Design and Development Verification	○	
	Article 35 Design and Development Validation	○	
	Article 35-2 Design Transfer Activities	○	
	Article 36 Control of Design and Development Changes	○	
Article 36-2 Documents Related to Design and Development	○		
Product Documentation	Article 7-2 Product Master File	○	
	Article 26 Planning of Product Realization	△	Only Paragraphs 3 and 4 are considered.
	Article 74 Documents Related to Manufacturing Control and Quality Control	—	
Manufacturing	Article 24 Infrastructure	—	
	Article 25 Work Environment	○	
	Article 25-2 Contamination Control	—	

Article 40 Control of Production and Service Provision	○	
Article 41 Cleanliness of Product and Contamination Control	—	
Article 42 Installation Activities	—	(Not applicable to this writing example)
Article 43 Servicing Activities	—	(Not applicable to this writing example)
Article 44 Particular Requirements for Sterile Medical Devices	—	
Article 45 Validation of Processes for Production and Service Provision	○	
Article 46 Validation of Sterilization Process and Sterile Barrier System-related Process	○	
Article 47 Identification	○	
Article 48 Traceability	○	
Article 49 Traceability of Implantable Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Article 51 Customer Property	—	
Article 52 Preservation of Product	—	
Article 53 Control of Monitoring and Measuring Devices	—	
Article 58 Monitoring and Measurement of Product	○	
Article 59 Particular Requirements for Implantable Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Article 60 Control of Nonconforming Product	○	
Article 60-2 Handling of Pre-delivery Nonconforming Products	○	
Article 60-3 Handling of Post-delivery Nonconforming Products	○	
Article 60-4 Rework	○	
Article 73 Infrastructure of Manufacturing Sites of Marketing Approval Holder, etc. of Specified Biological Medical Devices, etc.	—	(Not applicable to this writing example)
Article 75 Process Control	—	(Not applicable to this writing example)
Article 76 Testing	—	(Not applicable to this writing example)
Article 80 Infrastructure of Registered Manufacturing Sites of Radioactive In Vitro Diagnostic Reagents	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81 Compliance with Regulations for Manufacturing Control and Quality Control of Radioactive In Vitro Diagnostic Reagents	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81-2 Infrastructure of Registered Manufacturing Sites of Marketing Approval Holder, etc. of Re-manufactured Single-use Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81-2 (2) Process Control	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81-2 (3) Testing	—	(Not applicable to this writing example)

	Article 81-2 (6) Traceability of Re-manufactured Single-use Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Corrective Actions and Preventive Actions	Article 54 Measurement, Analysis and Improvement	—	
	Article 55 Feedback	—	
	Article 55-2 Processing of Complaints	—	
	Article 57 Monitoring and Measurement of Processes	—	
	Article 61 Analysis of Data	○	
	Article 62 Improvement	—	
	Article 63 Corrective Action	○	
	Article 64 Preventive Action	—	
Purchasing Control	Article 37 Purchasing Process	○	
	Article 38 Purchasing Information	—	
	Article 39 Verification of Purchased Product	—	
	Article 65 Quality Management System of Registered Manufacturing Site	○	
Documents and Records	Article 6 Documentation of Quality Management System	—	
	Article 8 Control of Quality Management System Documents	○	
	Article 9 Control of Records	○	
	Article 59 Particular Requirements for Implantable Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
	Article 67 Retention Period of Quality Management System Documents	○	
	Article 68 Retention Period of Records	○	
	Article 78 Control of Documents and Records	—	(Not applicable to this writing example)
	Article 79 Exceptions in Retention of Records	—	(Not applicable to this writing example)
	Article 81-2 (5) Control of Documents and Records	—	(Not applicable to this writing example)
Customers	Article 11 Customer Focus	—	
	Article 27 Determination of Requirements Related to the Product	○	
	Article 28 Review of Requirements Related to the Product	○	
	Article 29 Communication	—	
Marketing Approval Holder, etc.	Article 66 Additional Requirements Regarding Quality Management System	—	
	Article 69 Reporting Adverse Events, etc.	—	
	Article 70 Relationship with Good Vigilance Practice (GVP)	—	
	Article 71 Duties of Marketing Director of Medical Devices	○	
	Article 72 Domestic Quality Assurance Manager	○	
	Article 72-2 Other Items to be Complied	○	
	Article 72-3 Duties of Designated Holder of Marketing Authorization for Foreign-manufactured Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)

## QMS Audit Report

To: Managing Director  
Kokaken Co., Ltd.

Lead Auditor: Hanako Yamada, Principal Auditor, Kokaken Co., Ltd.  
Co-Auditor : Taro Sato, Auditor, Kokaken Co., Ltd.

1. Reference Number: 123456
2. Audit dates  
August 8, 2023 to August 10, 2023 (from 9:00 am to 5:00 pm on each day)

## 3. Data concerning auditee

## (1) General information of the audited company and facilities

## a. Facility 1:

Name of the audited company	Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited company	3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo
Name of the audited facility	Headquarters Office, Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited facility	3-3-1 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo
Llicense (registration) number and the date of issuance	13B1X12345; November 4, 2021

## b. Facility 2:

Name of the audited company	Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited company	3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo
Name of the audited facility	Matsuzaka Plant, Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited facility	231-11 Kamiya-cho, Matsusaka-shi, Mie
Llicense (registration) number and the date of issuance	24BZ111111; November 21, 2021

## (2) Summary of the audited facility

a. Number of employees	The number of employees at the audited facilities was 40. 10 employees are involved in the marketing or manufacturing of medical devices in the Manufacturing Department, 2 in the Quality Assurance Department, and 3 in the Quality Control Department.
b. Organization in the QMS	Manufacturing Department, Quality Assurance Department, Quality Control Department, Development Department, Purchasing Department, and General Affairs Department
c. Relationship with the facility that manages QMS	The QMS is mainly managed by Facility 1. Main design, main assembly, and storage of finished products are performed at Facility 2 under the management of Facility 1.
d. Summary of activities undertaken at the audited facilities and outsourced roles	Iryokiki Maker Co., Ltd. is mainly engaged in the development, manufacturing, and marketing of catheters, and manufacturing etc. of precision metal mold components. The sterilization process of the audited product has been outsourced to Mekkin Co., Ltd.
e. Status of related quality management system certification standards, such as ISO13485	Iryokiki Maker Co., Ltd. has acquired ISO13485:2016 certification from ABC Co., Ltd.

## (3) Exclusions and non-application of requirements under the QMS Ordinance

The following requirements are not applicable because the company does not handle the pertinent products. Article 42 (Installation Activities), Article 43 (Servicing Activities), Article 49 (Traceability of Implantable Medical Devices), Article 59 (Particular Requirements for Implantable Medical Devices), Article 72-3 (Duties of Designated Holder of Marketing Authorization for Foreign-manufactured Medical Devices, etc.), Chapter 4 (Manufacturing Control and Quality Control of Biological Medical Devices, etc.), Chapter 5 (Manufacturing



Control and Quality Control of Radioactive In Vitro Diagnostic Reagents), and Chapter 5-2 (Manufacturing Control and Quality Control of Re-manufactured Single-use Medical Devices)

- (4) Name, address, and process of the critical supplier  
Mekkin Co., Ltd.: 3-1 Tahara, Tanigawa-ku, Osaka; Radiation sterilization

- (5) Name and title of the authorized person in the audited facility

a. Facility 1

Top Management:	Ichiro Tanaka, Managing Director
Management Representative:	Jiro Tanaka, Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department
Marketing Director of Medical Devices:	Saburo Tanaka, General Manager, Quality Assurance Department
Domestic Quality Assurance Manager:	Saburo Tanaka, General Manager, Quality Assurance Department

b. Facility 2

Technical Supervisor:	Koichi Kita, Manager, First Manufacturing Section, Manufacturing Department
-----------------------	---

- (6) Results of previous audit

a. Previous audit

(i) Summary of previous audit	
Audit date:	November 2, 2020
Audit type:	Pre-approval compliance audit
Audit results:	Complied
(ii) Response to previous findings	
Nonconformity 1: (Grade 3)	A case was found in which the testing results provided by the supplier had been checked during the acceptance testing of the catheter shaft, which is the raw material of the audited product, but the acceptance criteria of the purchased product described in the relevant testing result showed a deviation from the purchase specifications under the management of the audited facility.
Follow-ups:	The procedure was revised to ensure that the latest information is provided at the time of on-site supplier audits of suppliers and confirms that the purchasing specifications are appropriate. At the supplier audit of the supplier in July 2021, it was confirmed that this had been conducted in accordance with the revised procedure.

b. Changes from previous audit

NA

- c. QMS-related actions, including recall initiation reports etc., taken by the audited company after previous audit

The company initiated a voluntary recall (Class II) of Disposable Medical Device Catheter II (generic name: balloon catheter for stone extraction) on December 12, 2022, because insufficient strength of the joint section between the catheter segment and the balloon portion caused by adhesion failure could not be denied.

- (7) Results of inspections/audits by the governments and ISO certification bodies etc.

December 5 to 8, 2022	ABC Co., Ltd.	Complied
June 21 to 25, 2021	ANVISA	Complied
July 6 to 10, 2020	FDA	Complied

4. Data concerning audit

- (1) Purpose of audit

To confirm compliance based on the Application for QMS Compliance Audit, dated July 3, 2023.

- (2) Standards for audit

QMS Ordinance (revised in XX 2018, MHLW Ministerial Ordinance No. 169 of 2004)

- (3) Type of audit  
Periodic post-approval compliance audit
- (4) Scope of audit  
The following subsystems as set in Chapter 2 and Chapter 3 of the QMS Ordinance were audited.  
 Management,  Design Control,  Product Documentation,  Manufacturing,  
 Corrective Actions and Preventive Actions,  Purchasing Control,  Documents and Records,  
 Customers,  Marketing Approval Holder, etc.

(5) Audited product and processes in the audited facilities

Trade name:	Disposable Medical Device Catheter
Generic name:	Balloon catheter for stone extraction
Class category:	Class II
Product type category:	Appendix Table 2 General non-active, non-implantable medical device 6B (products subject to transitional actions)
Processes of the audited facilities related to the audited product:	Manufacturing/marketing, design, main assembly, and storage of finished product

- (6) Audit trails  
See Attachment.

5. Findings

(1) Contents

Nonconformity # 1: (Grade 1)	Procedure titled “Qualification Criteria” specifies that the internal audit shall be conducted by persons who receive training for the QMS Ordinance, but the internal auditors who conducted the internal audit of 2022 did not receive the training.
Nonconformity # 2: (Grade 3)	Regarding the balloon supplier which was newly adopted in 2021, on-site audit to the supplier which is required by the procedure was not conducted and the supplier was not approved.

(2) Corrective actions and review of the improvements

We confirmed, based on the report on corrective actions to the findings, that corrective actions for the nonconformities were appropriately implemented. It has therefore been decided that there is no effect on the effectiveness of QMS.

Issue date of the nonconformities:	September 29, 2023
Receipt date of corrective action report:	October 10, 2023
Confirmation date of corrective actions:	October 13, 2023
Reviewer of corrective actions:	Hanako Yamada

6. Conclusion

(1) Achievement of the audit objectives

The audit team conducted the audit as per the audit plan and achieved the audit objectives.

(2) Effectiveness of the QMS

We conducted the audit on the status of implementation and maintenance of QMS at the audited facilities within the scope of the audit, and confirmed that the audited facilities have established and are maintaining effective QMS to achieve the quality objectives thereof.

(3) Conformity with the requirements

We judged that there are no particular problems with the compliance of the audited facilities and the product.

Audit results : Complied

Date of decision: November 15, 2023

1. Top Management	
(1) Responder	Ichiro Tanaka (Managing Director), Jiro Tanaka (Manager, Quality Control Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited Processes	Article 5, Article 7, Article 10, Article 12 to Article 23, Article 56
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Procedure for Management Review: SOP010 Version 3 Procedure for Change Control: SOP0014 Version 2 Operating Procedure for Internal Audits: SOP011 Version 4 Procedure for Qualification: SOP012 Version 5 Procedure for Training: SOP013 Version 2 Quality Policy: February 1, 2023 Quality Objectives: February 8, 2023
(4) Records subject to audit	Letter of Appointment of Management Representative: November 1, 2019 Management Review Minutes: February 14, 2023 Quality Meeting Minutes: July 4, 2023 Internal Audit Plan: FM011-01 Version 2, June 1, 2022 Checklist for Internal Audits: FM011-02 Version 4, December 5, 2022 Internal Audit Report: FM011-03 Version 3, December 15, 2022 List of Qualified Personnel for Operations: FM012-01 Version 2, July 28, 2022 Training Result Report: FM013-01 Version 2, March 3, 2022
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Quality Manual</u></p> <p>The “Quality Management System Standard Code” (Quality Manual) covers responses included in the QMS Ordinance revised in XX 2018 and clearly documents non-applicable requirements and their justifiable reasons. The Quality Manual was revised in May 2018 and the contents of the revision have been notified to all involved personnel through various meetings etc.</p> <p><u>Organization</u></p> <p>The responsibilities and authorities of individual departments and members of individual departments are documented in Appendix Table 2 “List of Segregated Duties” of the Quality Manual. Besides the above, a Management Representative was appointed by the Top Management with a “Letter of Appointment,” dated November 1, 2019, and his/her responsibilities and authority have been specified in the Quality Manual. The specified matters have satisfied the contents set forth in Paragraph 2 of Article 16 of the QMS Ordinance.</p> <p><u>Quality Policy and Quality Objectives</u></p> <p>The quality policy was formally expressed by the Top Management as of February 14, 2023. This quality policy was displayed in each office and all employees are instructed to carry the “Mission Statement” that describes the relevant policy with them to ensure the acknowledgement of the statement.</p> <p>The quality objectives are annually established for each department. We confirmed that the</p>

quality objectives of the Quality Control Department and the Manufacturing Department in 2023 are measurable. We also confirmed, based on the minutes of the quality meeting held in July 2023, that quality objectives of the above-mentioned departments had been appropriately evaluated.

Management Review

Management review process was defined in the “Procedure for Management Review.” The procedural document specifies that management review shall be conducted once a year, and also defines the attendees, review items, etc.

We reviewed the record of the management review conducted in February 2023. As a result, we confirmed that management review had taken place in the presence of the management as well as the attendees specified in the procedural document, and that the items specified in the procedural document and the QMS Ordinance had been discussed appropriately.

Internal Communication

The following explanation was provided: The quality meeting is held once a month as one of the processes to facilitate internal communication. We reviewed the minutes of the quality meeting held in July 2023. The quality meeting had been held in the presence of the representatives of Facilities 1 and 2, including the Marketing Director of Medical Devices (concurrently serving as the Domestic Quality Assurance Manager), Management Representative, and the responsible engineering manager, for intra- and inter-facility information sharing.

Change Control

The process for control of process changes was defined in the “Procedure for Change Control.” This procedural document specifies that the assigned person in the relevant department, such as the Quality Assurance Department and the Manufacturing Department, shall evaluate the risk level on the quality management system, product, and regulatory requirements, and record the results in the “Change Application Form.”

Internal Audit

The internal audit process was defined in the “Operating Procedure for Internal Audits.” The procedural document specifies that internal audit shall be conducted once a year. The internal audit in 2022 was conducted in December 2022 using the “Checklist for Internal Audits” as per the “Internal Audit Plan.” The internal audit results were recorded as an “Internal Audit Report.”

“Qualification Criteria” specifies that the internal audit shall be conducted by persons who have completed training for the QMS Ordinance. But the internal auditors who conducted the above internal audit haven’t gotten the training. Therefore, this was identified as a nonconformity (Nonconformity # 1)

The procedural document specifies that findings detected in the internal audit shall be classified as “Nonconformities” or “Observations,” and “Nonconformities” should be controlled in accordance with the “Procedure for Corrective Actions.” We confirmed that the summary of “Nonconformities” and the number of “Observations” found in the internal audit in 2022 were reported at the management review held in February 2023.

Training

	<p>The training process is defined in the “Procedure for Training.” The duties of individual departments and official positions are defined in the “List of Segregated Duties” and the competence required for persons responsible for and assigned to individual duties is defined in the “Eligibility Criteria.”</p> <p>The procedural document specifies that if any additional responsible or assigned person is placed, the relevant person shall undergo the required training based on the “List of Segregated Duties” and “Qualification Criteria,” registered in the “List of Qualified Personnel for Operations,” and then become involved in the relevant operation. After implementation of training, a training record was prepared on an individual basis.</p> <p>We reviewed the “Training Result Report” for an operator who performs catheter tip processing. We confirmed that a person who had been qualified evaluated the catheter tips which were processed by the operator. As a result of the evaluation, the operator had been qualified.</p>
(7) Status of compliance	A nonconformity was found, and we therefore notified the audited company of it as a finding. For the details of the nonconformity and status of improvement, refer to 5. Findings.

2. Design Control											
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Koji Minami (General Manager, Development Department)										
(2) Audited processes	Article 30 to Article 36-2										
(3) Audited documents	Procedure for Design Control: SOP020 Version 8 Procedure for Risk Management: SOP021 Version 6 Design and Development Plan: FM020-01 November 1, 2017, January 26, 2018										
(4) Records subject to audit	Risk Management Report: FM021-03, January 10, 2018, March 20, 2018 Design and Development Input/Output Table: FM020-03, January 19, 2018, February 19, 2018 Design and Development Review Minutes: November 6, 2017, January 26, 2018, February 20, 2018, March 26, 2018 Evaluation Plan for the Strength of the Balloon Joint Section: January 19, 2017 Report on the Result of Testing for the Strength of the Balloon Joint Section: February 12, 2018 Design and Development Validation Plan: February 9, 2018 Design and Development Validation Result Report: March 9, 2018 Report on the Results of Testing for Mass-production Qualifications: March 15, 2018 Sterilization Validation Result Report: February 15, 2018 Report on the Result of Process Validation Related to Requirements for Catheter Shaft Connection: February 9, 2018										
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction										
(6) Content of audit	<p><u>Overview of Design Control Process</u></p> <p>The design control process was defined in the “Procedure for Design Control.” We confirmed that the design control process of the facility consists of the stages shown in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1: Design and Development Stages and Their Activities</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>Main activities</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) Stage 1</td> <td>Design of the plan</td> </tr> <tr> <td>2) Stage 2</td> <td>Development of input and risk management</td> </tr> <tr> <td>3) Stage 3</td> <td>Design verification</td> </tr> <tr> <td>4) Stage 4</td> <td>Validation and design transfer</td> </tr> </tbody> </table> <p>We audited the records of the new design and development project for the product shown in (5) (hereinafter referred to as “this product”) to investigate the status of control of the design control process.</p> <p><u>Design and Development Plan (Stage 1)</u></p> <p>We confirmed that the “Design and Development Plan” had been documented to include review at each stage of design and development, design verification, design validation, the methods to ensure traceability of design and development outputs to design and development inputs and the resources needed, including necessary competence of personnel. The plan also clearly defines the related departments and their responsibilities. We also confirmed that the</p>	Stage	Main activities	1) Stage 1	Design of the plan	2) Stage 2	Development of input and risk management	3) Stage 3	Design verification	4) Stage 4	Validation and design transfer
Stage	Main activities										
1) Stage 1	Design of the plan										
2) Stage 2	Development of input and risk management										
3) Stage 3	Design verification										
4) Stage 4	Validation and design transfer										

“Design and Development Plan” reviewed during the design and development review at Stage 2 was updated to reflect the delay in the original schedule.

Inputs (Stage 2)

Inputs relating to product requirements were clearly documented in the “Design and Development Input/Output Table” and approved during the design and development review. We confirmed that the functional, performance, usability, and safety requirements for the intended use, applicable laws and regulations, risk management outputs, information obtained from previous similar designs, and other requirements are incorporated in the entry fields of the “Design and Development Input/Output Table.”

The risk management procedure was defined in the “Procedure for Risk Management” and outputs are clearly documented in the “Risk Management Report.”

Outputs (Stage 3)

We confirmed that design and development outputs, such as drawings and performance testing, are clearly documented in the field of design output in the “Design and Development Input/ Output Table” and that enables verification against the design and development inputs. It had been approved during the design and development review at Stage 3. We also confirmed, based on the contents of the output field of the “Design and Development Input/ Output Table,” that all outputs conform to inputs.

Design and Development Review

It was specified in the “Procedure for Design Control” that design and development review shall be conducted when proceeding to each of the stages shown in Table 1. It was also specified that each design and development review shall take place in the presence of the persons assigned to the practical operation and the responsible persons in the Quality Assurance Department, Sales/Service Department, Manufacturing Department, Development Department, etc. to ensure that the required review is conducted. We confirmed, based on the “Design and Development Review Minutes,” that design and development review had taken place in the presence of attendees from the specified departments at the required timing of Stage 1 through Stage 4. We also confirmed that the date of review, attendees, and review result are recorded in the minutes.

Design and Development Verification (Stage 3)

We audited the verification process, through sampling, for the strength of the balloon joint section, one of the inputs listed in the “Design and Development Input/Output Table.” As a result, we confirmed that evaluation had been conducted as per the approved “Evaluation Plan for the Strength of the Balloon Joint Section,” and also confirmed, based on the “Report on the Result of Testing for the Strength of the Balloon Joint Section,” that the related requirements are satisfied. We further confirmed that the evaluation methods, including those for when connected to other medical devices, evaluation criteria, and the rationale for sample size are clearly documented in the plan.

Design and Development Validation (Stage 4)

The design and development validation plan for this product was clearly documented in the “Design and Development Validation Plan.” The background of the product used, The rationale

	<p>for the choice of product used for validation, evaluation methods including those for when connected to other products, and rationale for sample size were clearly documented in the plan. We confirmed that the results of confirmation are recorded in the “Design and Development Validation Result Report,” and that the validation had been conducted as per the plan. We also confirmed that the validity of design had been evaluated in a simulated way that clinicians used this product to animals.</p> <p><u>Design Transfer (Stage 4)</u></p> <p>The design transfer process was defined in the “Procedure for Design Control”. The procedure specifies that the appropriateness of the manufacturing process shall be confirmed by using mass-produced sample products before design transfer. In the “Report on the Results of Testing for Mass-production Qualifications,” it was concluded that the manufacturing capacity of the specified manufacturing process satisfied the product requirements and transfer was therefore successful. We also reviewed the following records created during the development, and confirmed that mass-production of sample products had been carried out based on the set values determined during the design and development stage, and that the acceptance criteria are satisfied.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Report on the Result of Process Validation Related to Requirements for Catheter Shaft Connection</li></ul> <p><u>Control of Design and Development Changes</u></p> <p>The design and development change procedure was defined in the “Procedure for Design Changes.” No changes to the design of this product had been made at this time; however, we confirmed that the procedural document specifies that procedures that should be followed shall be determined depending on the significance level of the change.</p> <p><u>Documents Related to Design and Development</u></p> <p>Records related to the design and development of this product were compiled as a design and development file titled, “Design and Development Records of a Disposable Medical Device Catheter.” We confirmed that an administrative number is assigned to the file, and that it is managed in a form that can confirm the contents of records created during design and development and at updates.</p>
(7) Status of compliance	Complied



3. Product Documentation	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 7-2, Article 26
(3) Audited documents	Procedure for Risk Management: SOP021 Version 6 Product Master File: DMR-002 Version 8, June 1, 2023
(4) Records subject to audit	Risk Management Report: FM021-03 Version 1, February 2, 2023
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p>We confirmed that the Product Master File of the product shown in (5) had been prepared and retained. We also confirmed that the Product Master File specifies all manufacturing processes in each facility and contains elements set forth in Article 7-2 of the QMS Ordinance.</p> <p><u>Risk Management</u></p> <p>The risk management procedure was defined in the “Procedure for Risk Management.” This procedural document specifies that risk analysis, risk control, and residual risk evaluation shall be conducted and the final results shall be recorded in the “Risk Management Report.” Risk analysis had been performed using the Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) and risk identification had been carried out from the aspect of manufacturing process and users. We reviewed the “Risk Management Report” and confirmed that risk management had been conducted in accordance with the procedural document.</p> <p>The “Risk Management Report” had been inputted to the design and development process of this product, and that the contents were confirmed during each design and development review.</p>
(7) Status of compliance	Complied

4. Manufacturing	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Koichi Kita (Manager, First Manufacturing Section, Manufacturing Department), Kozo Nishi (Manager, Quality Control Section, Quality Control Department)
(2) Audited processes	Article 24 to Article 25-2, Article 40, Article 41, Article 44 to Article 48, Article 51 to Article 53, Article 58, Article 60 to Article 60-4
(3) Audited documents	Product Master File: DMR-002 Version 8, June 1, 2023 QC Process Flow Chart (Disposable Medical Device Catheter): QC010 Version 7 Procedure for Balloon Welding (PO5124): SOP041 Version 1 Procedure for Final Testing: SOP042 Version 2 Procedure for Assessment of Product Release: SOP043 Version 3 Procedure for Process Validation: SOP044 Version 1 Procedure for Sterilization Validation: SOP045 Version 2 Procedure for Environment Control: SOP046 Version 2 Procedure for Control of Nonconforming Products: SOP047 Version 5
(4) Records subject to audit	Work Orders and Records for Material Incoming Inspection: FM041 Version 1, June 2, 2023 Work Orders and Records for Operations: FM042 Version 7, June 30, 2023 Sterilization Result Record (Mekkin Co., Ltd.): June 28, 2023 Report on the Result of Assessment of Product Release from the Manufacturing Site: FM043 Version 2, June 30, 2023 Validation Plan: DKK01-01, January 23, 2023 Validation Report: DKK01-03, February 24, 2023 Radiation Dose Audit Report: May 8, 2023 Report on the Results of Measurement of Airborne Particles: June 20, 2023 Report on the Results of Measurement of Airborne Microbes: June 20, 2023 Report on the Results of Measurement of Attached Bacteria: June 26, 2023 Report on the Results of Measurement of Product-attached Bacteria: April 26, 2023 Differential Pressure Control Report: July 3, 2023 Temperature and Humidity Monitoring Results Report: July 4, 2023 Nonconformity Report (NCE#1000): FM047 Version 2, May 9, 2023
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p>We audited the status of manufacturing control and quality control particularly for the product shown in (5) (hereinafter referred to as “this product”) to investigate the status of control of the manufacturing process.</p> <p><u>Manufacturing Control</u></p> <p>Requirements for this product were defined in the “Product Master File,” and the manufacturing process, facilities, processes requiring process validation, etc. are clearly documented in the “QC Process Flow Chart.”</p> <p>We checked the balloon and the catheter shaft connecting process, which is one of the important processes for this product, through sampling as shown below, and confirmed that the control of this process had been conducted in accordance with the procedure.</p> <p>The connection of the balloon and the catheter shaft was performed by laser beam welding.</p>

This welding process is automated, and the setup values (output value and time) for welding are defined in the “Procedure for Balloon Welding.” The procedural document specifies that the operation of the relevant process shall be recorded as “Written Instructions and Records for Operations,” and we confirmed that the date/time, personnel, setup values, etc. of the operation had been recorded therein.

Manufacturing Records

We confirmed in the following manufacturing and testing records of this product (Batch No.: June 30, 2023, Manufacturing No.: KK0630) that the records had been prepared in a way that enables traceability to the raw materials and identification of the quantity manufactured and the quantity approved for distribution.

- “Work Orders and Records for Material Incoming Inspection ”
- “Work Orders and Records for Operations”
- “Sterilization Result Record (Mekkin Co., Ltd.)”
- “Report on the Result of Assessment of Product Release from the Manufacturing Site”

Monitoring and Measurement of Products

The Quality Control Department was supposed to conduct the final testing and the Technical Supervisor was supposed to assess whether to release the product from the manufacturing site or not. The final testing included the visual inspection, dimension test, confirmation of sterilization records, and individual testing methods and frequency are defined in the “Procedure for Final Testing.” The test results were recorded in the “Work Orders and Records for Operations.”

It was specified in the “Procedure for Assessment of Product Release” that the Technical Supervisor shall perform assessment for product release by confirming all manufacturing and quality control records. The results of assessment were recorded in the “Report on the Result of Assessment of Product Release from the Manufacturing Site.”

Identification Control

We confirmed that raw materials before and after acceptance testing, identified by red and green labels, respectively, were stored in the raw material storage area in the warehouse, and those before and after acceptance testing were identified from each other.

The “Work Orders and Records for Operations” was affixed to semi-finished products in the manufacturing process and moved with the products through the process, which enables identification of the products in the different stages..

We confirmed that the products before and after authorization of release are stored separately in individual areas in the warehouse, which enables status identification of the products in relation to release of the products.

Validation of the Manufacturing Process etc.

The processes for validation of the manufacturing process etc. were defined in the “Procedure for Process Validation.” The procedural document specifies that the processes requiring validation shall first be chosen based on the predetermined criteria and the process FMEA results, the processes considered subject to validation shall then be summarized in the “Process Validation Master Plan,” and then validation shall be conducted.

We reviewed the “Validation Plan” and “Validation Report” concerning the strength of the

balloon joint section of this product. As a result, we confirmed that the worst conditions of process parameters had first been examined, and it was confirmed as validation of process performance qualification that the product manufactured on a commercial scale under the specified conditions had satisfied the product specifications. We also confirmed that the method, assessment criteria, and rationale for sample size for evaluation are clearly documented in the Validation Plan.

Validation of the Sterilization Process

The validation procedure of the sterilization process was defined in the “Procedure for Sterilization Validation.” The radiation dose for sterilization was verified using the VDMax25 method, and sterilization validation and dose audit on the radiation sterilization were conducted in accordance with ISO11137-1 and ISO11137-2. Confirmation of qualification at the time of installation and operation was conducted by the outsourced organization. Confirmation of performance qualification was conducted at the manufacturing site, which is the outsourcing organization. We confirmed the “Radiation Dose Audit Report” dated May 2023. Bioburden and absorbed radiation dose falling within the specified ranges was confirmed. It was also tested in the microbiological study that loaded bioburden was killed.

Environmental Monitoring Control

The process for environmental monitoring control in the clean room where assembly and packaging of this product were carried out is defined in the “Procedure for Environmental Control.” The control level of the above clean room was ISO Class 7.

We confirmed that the monitoring of airborne particles, airborne viable, and surface microbial contaminants is conducted once a month at predetermined locations, and that the monitoring of product bioburden is conducted four times a year. As for these monitoring results, reference values (action limit and alert limit) were established. We confirmed the results of monitoring, performed in June 2023, of airborne particles, airborne viable, and surface microbial contaminants did not detect any deviations from the reference values. We also checked the results of monitoring, performed in April 2023, of product bioburden and confirmed that all recorded values were below the reference values.

Control of Nonconforming Product

The nonconforming product control process was defined in the “Procedure for Control of Nonconforming Products.” The procedural document specifies that nonconforming products shall be physically segregated and identified, and that such actions shall be recorded in the “Nonconformity Report.” The procedural document also specifies that investigation of the causes of nonconformity and determination of whether to notify external organizations or not shall be conducted jointly by the assigned persons in the Quality Assurance Department and the Manufacturing Department, and dispositions taken for nonconforming products shall be determined by the director of the Quality Assurance Department.

We reviewed the following records through sampling and confirmed that nonconforming products had been controlled in accordance with the procedure.

- “Nonconformity Report” (NCE#1000): As the response to a case of nonconforming products due to a mix-up of coating solutions for the catheter, the director of the Quality Assurance Department had determined to destruct all the nonconforming products. The reasons

	for the decision and the contents of investigation were recorded in detail in the above Nonconformity Report. The record of disposal of the relevant products was also attached to the report.
(7) Status of compliance	Complied

5. Corrective Actions and Preventive Actions	
(1) Responder	Saburo Tanaka (General Manager, Quality Assurance Department), Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 54 to Article 55-2, Article 57, Article 61 to Article 64
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Procedure for Corrective Actions and Preventive Actions: SOP050 Version 2
(4) Records subject to audit	Quality Meeting Minutes: July 4, 2023 Corrective Action Plan and Report: FM050-01 Version 1, CA#2017017, June 2, 2023
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Data Analysis</u></p> <p>The data analysis process was defined in the “Quality Manual.” The procedural document specifies that items subject to data analysis are “Complaints,” “Nonconformity in the manufacturing process,” “Nonconformity at the supplier side,” “Audits,” etc. and monthly monitoring results shall be confirmed at the quality meetings. We reviewed the minutes of the quality meeting held in July 2018 and confirmed that data analysis had been conducted for the specified items.</p> <p><u>Corrective Actions</u></p> <p>The process for corrective actions was defined in the “Procedure for Corrective Actions and Preventive Actions.” When nonconformity was detected, the content of nonconformity was reviewed and the director of the Quality Assurance Department assessed whether to take corrective actions or not. The procedural document specifies that the Management Representative shall verify that corrective actions taken have no harmful effect and confirm that corrective actions taken are effective, and the director of the Quality Assurance Department shall approve them. The progress status of corrective actions was confirmed at the monthly “Quality Meeting.”</p> <p>We reviewed the following records through sampling and confirmed that control of corrective actions had been conducted in accordance with the procedure.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrective Action Plan and Report (CA#2017017)</li> <li>- Quality Meeting Minutes, July 2023</li> </ul>
(7) Status of compliance	Complied

6. Purchasing Control	
(1) Responder	Saburo Tanaka (General Manager, Quality Assurance Department), Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Hiroshi Higashi (General Manager, Purchasing Department)
(2) Audited processes	Article 37 to Article 39, Article 65
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Procedure for Purchasing Control: SOP060 Version 2
(4) Records subject to audit	Suppliers Evaluation Table: FM060-02 Version 1, October 3, 2022 On Site Audit Result Report: June 3, 2022 Periodic Confirmation Result Report: FM090 Version 2, March 9, 2022
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p><u>Supplier Control</u></p> <p>The control process of suppliers of purchased products was defined in the “Procedure for Purchasing Control.” The procedural document specifies that suppliers shall be classified into three categories from A to C depending on the level of effects on the finished product, and items required for pre-selection evaluation (on-site audit, conduct of questionnaires, acquisition of the ISO Certificate, etc.) had been set for each category. As for re-evaluation of suppliers, items required for re-evaluation (data of the acceptance test, status of delivery, periodic on-site audits) and the criteria had been set for each category in the same manner, and we confirmed that the control of suppliers had been conducted, as planned, in accordance with the criteria.</p> <p>We reviewed the re-evaluation records prepared for the supplier of the catheter shaft in 2022. As a result, we confirmed as follows: The company had classified the relevant supplier as the highest-risk Category A, then had not only conducted an on-site audit but had also evaluated the nonconformity rate in the acceptance test and status of delivery in accordance with the procedure, and had confirmed that the relevant supplier satisfied the criteria.</p> <p>We reviewed the evaluation and selection records prepared for the balloon supplier which was newly adopted in 2021 and we found that on-site audit required by the procedure was not conducted and the supplier was not approved. Therefore, this was identified as a nonconformity (Nonconformity # 2).</p> <p><u>Control of Registered Manufacturing Sites</u></p> <p>The process for control of registered manufacturing sites was defined in the “Quality Manual.” The procedural document specifies that the QMS operation status of the registered manufacturing site shall be confirmed, as necessary, for appropriate control, in addition to evaluation of the registered manufacturing site in accordance with the “Procedure for Purchasing Control.” We confirmed that the “Periodic Confirmation Result Report” had been prepared based on the fact that Mekkin Co., Ltd. had performed the sterilization process and that compliance with the QMS Ordinance had been evaluated by an on-site audit as the role of the Marketing Approval Holder.</p>
(7) Status of compliance	A nonconformity was found, and we therefore notified the audited company of it as a finding. For the details of the nonconformity and status of improvement, refer to 5. Findings.

7. Documents and Records	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 6, Article 8, Article 9, Article 67, Article 68
(3) Audited documents	Procedure for Control of Documents and Records: SOP070 Version 6
(4) Records subject to audit	Distribution List: FM070-001 Version 2, September 12, 2022
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Control of Documents and Records</u></p> <p>The process for control of creation and revision of quality management system documents was defined in the “Procedure for Control of Documents and Records.” This procedural document, defines the author, reviewer, and approver of quality management system documents, and also specifies that a predefined person shall review and approve the documents, etc. Original quality management system documents had been managed by paper medium. Documents subject to control were supposed to be identified by a stamp. When quality management system documents were created or revised, the addresses for distribution were recorded in the Distribution List, and obsolete documents were collected. We confirmed that obsolete documents had been segregated and retained to prevent unintended use of them.</p> <p>The process for control of records was defined in the “Procedure for Control of Documents and Records.” The procedure had been established to ensure that records are prepared by paper medium and kept in files by the record creation department.</p> <p><u>Retention Period of Documents and Records</u></p> <p>The retention period of obsolete quality management system documents and records was defined in the “Procedure for Control of Documents and Records.” This procedural document specifies that documents and records shall be retained for “5 years or the shelf life of the product plus 1 year, whichever is longer.” This satisfied the requirements of the QMS Ordinance.</p>
(7) Status of compliance	Complied



8. Customers	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Koji Minami (General Manager, Development Department), Kozo Nishi (General Manager, General Affairs Department)
(2) Audited processes	Article 11, Article 27 to Article 29
(3) Audited documents	Iryokiki Maker Price List: Version 120 Procedure for Information Provision to Customers: SOP081 Version 1 Procedure for Customers' Opinion Collection: SOP080 Version 1 Disposable Medical Device Catheter Catalogue 20221101
(4) Records subject to audit	Order Form (Agency: Nakayama Medical Instruments Co., Ltd.) dated March 22, 2023, revised Order Form dated March 24, 2023 Confirmation/Approval Records for Disposable Medical Device Catheter Catalogue Inquiry Form (Yamamoto Hospital) dated April 10, 2022
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Determination of Requirements Related to Products</u></p> <p>&lt;Determination of Customer Requirements Related to Design and Development&gt;</p> <p>The Development Department had obtained requests etc. for development of new products or improvement of existing products from the agency. The Development Department clarified product requirements by adding their own requirements considered necessary as the Marketing Approval Holder, which are requirements necessary for designated or intended use, requirements required under laws and regulations [e.g., Japanese Industrial Standards (JIS)] to the obtained information, and incorporates them into the design and development inputs.</p> <p>The need for training of customers was clarified through design and development (usability, risk management, etc.).</p> <p>&lt;Determination of Customer Requirements Related to Existing Products&gt;</p> <p>Products of which design and development had been completed and which had become available for release on the market were listed with the specific product code in the price list. The agency filled out an order form designated by the audited facility with the information such as the product code, quantity, desired delivery date, and delivery destination (medical institutions etc.), and sent it (via email or fax) to the General Affairs Department of the audited facility.</p> <p><u>Review of Requirements Related to Products</u></p> <p>&lt;Review of Customer Requirements Related to Design and Development&gt;</p> <p>Design and development inputs, including product requirements, had been confirmed by design and development review and recorded. Training of customers had been planned as design and development outputs (user training plan).</p> <p>&lt;Review of Customer Requirements Related to Existing Products&gt;</p> <p>The General Affairs Department had confirmed that the product could be delivered as requested by the agency (product in stock or production capacity) based on the transmitted order form, and</p>

	<p>recorded the result in the order form. The General Affairs Department also provided the Manufacturing Department with the instruction to deliver the product in stock or manufacture the product. When the content of the order form was changed, the General Affairs Department confirmed it in the same manner and corrected the instruction for the Manufacturing Department.</p> <p>We confirmed the set of procedures shown above in the order form from the agency Nakayama Medical Instruments Co., Ltd.</p>
(7) Status of compliance	Complied

9. Marketing Approval Holder, etc.	
(1) Responder	Saburo Tanaka (General Manager, Quality Assurance Department), Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 66, Article 69 to Article 72-2
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Operating Procedure for Quality Control: SOP041 Version 2 Procedure for Recall: SOP091 Version 3
(4) Records subject to audit	Record of the Results of Assessment of Product Release on the Market: FM091 Version 1, June 30, 2023 Report on the Result of Assessment of Product Release on the Market: FM092 Version 2 Application Form for Significant Process Changes: FM093 Version 3 Notification Form for Quality etc. Information Processing: FM080-001 Version 1 Agreements for Manufacturing Control and Quality Control (Mekkin Co., Ltd.): June 8, 2018
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p><u>Duties of the Marketing Director of Medical Devices</u></p> <p>It was defined in the “Quality Manual” that the Marketing Director of Medical Devices is the director of the Quality Assurance Department.</p> <p>The duties of the Marketing Director of Medical Devices were also defined in the “Quality Manual.”</p> <p><u>Domestic Quality Assurance Manager</u></p> <p>It was defined in the “Quality Manual” that the Domestic Quality Assurance Manager is the director of the Quality Assurance Department (concurrently serving as the Marketing Director of Medical Devices).</p> <p>The process for assessment to release the product on the market was defined in the “Operating Procedure for Quality Control.” The procedural document specifies that the Technical Supervisor shall assess whether to release the product on the market or not, record the assessment result in the “Record of the Results of Assessment of Product Release on the Market,” and report monthly to the Domestic Quality Assurance Manager through the “Report on the Result of Assessment of Product Release on the Market.” We verified, through sampling, the result of assessment to release the audited product (June 30, 2018, trade name: Disposable Medical Device Catheter, Manufacturing No.: KK0630) had been reported to the Domestic Quality Assurance Manager in accordance with the procedure.</p> <p>We confirmed the following procedure: If a change is made to the manufacturing method, testing method, etc., which may significantly affect the product quality, the information should be provided to the Management Representative and the Marketing Director of Medical Devices. using the “Application Form for Significant Process Changes.” We also confirmed the following procedure: If information related to the product quality etc. is obtained, the information should be provided to the Management Representative and the Marketing Director of Medical Devices. by issuing a “Notification Form for Quality Information Processing,” and corrective actions should be taken as appropriate.</p> <p>The recall process was defined in the “Procedure for Recall.” The procedural document</p>

	<p>specifies that the matter of recall shall be kept in the record and be reported in writing to the Marketing Director of Medical Devices.</p> <p><u>Agreements with the Registered Manufacturing Site</u></p> <p>Facility 1 (Marketing Approval Holder) and Facility 2 (registered manufacturing site) are facilities within the same QMS and under the same legal entity. We confirmed that notification of the Marketing Approval Holder and the responsible person in case of a nonconformity, a change that affects product quality, or a defect, are defined in the Quality Manual.</p> <p>We also confirmed that the Marketing Approval Holder had signed the agreement with Mekkin Co., Ltd., a contract sterilization facility. We also confirmed that this agreement contains the scope of outsourced activities, manufacturing control and quality control methods, prior communication for change-related information, and others.</p>
(7) Status of compliance	Complied

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー  
サイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの  
国際統合化に関する研究  
(H29－医薬－指定－004)

平成30年度総括・分担研究報告書  
(その3 医薬品流通分野)

研究代表者 櫻井 信豪

平成31年(2019年) 3月

# 目 次

## I 総括研究報告書

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究.....1

櫻井 信豪

## II 分担研究報告書

1. 医薬品流通分野 .....5

櫻井 信豪 木村 和子

## 厚生労働行政推進調査事業費

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度

#### 総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特定細胞加工物）及び医薬品の流通規制の 4 つの分野に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。

研究の本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

#### ○医薬品 GMP ガイドライン

##### （1）GMP 省令改正案の検討について

平成 28 年度より GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討を開始した。研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。GMP 省令改正案に盛り込まれた主な項目は、ICHQ10 ガイドラインに示される医薬品品質システムの導入や平成 25 年度に GMP 施行通知を改訂して盛り込んだ、製造管理・品質管理上の重要事項（品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等の参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者の管理）等である。また、GMP 省令改正案を厚生労働省に提出した同時期に、GMP 省令改正案の運用を解説する GMP 施行通知の改訂案も提出した。本年度は、厚生労働省が進める GMP 省令の最終化作業をサポートする傍ら、講演会等で研究班の策定した GMP 省令改正案・施行通知案を周知する活動を重点的に実施した。数多くの講演会等による講演を行ったほか、特に製造業者が導入しにくい製品品質システムについては、少人数によるワークショップ形式で理解を深める取り組みを開始した。来年度は、引き続き国内周知のためにワークショップ形式の周知活動を実施し、そこから浮かび上がる課題等を踏まえ、業界団体が作成する GMP 事例集の作成に協力する予定である。

##### （2）サイトマスターファイルの事例作成

GMP 調査前に規制当局側に提出する製造所の詳細情報がサイトマスターファイルであるが、平成 28 年度からこの事例作成に着手した。平成 30 年度には、インドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の協力を得て計画どおり最終化した。

### (3) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

PIC/Sの無菌医薬品に関するGMPガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この改訂作業チームに我が国も参画することにした。本研究班では、業界団体等の協力を得ながら、現行のAnnex1から特に改善が必要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果を改訂作業チームに意見提出した。さらに、他のPIC/S加盟当局内での議論を経たAnnex1改訂案でPublic Consultationが平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間に実施された。本研究班ではこれに対する意見を国内意見として取り纏め提出した。現在、Public Consultationで提出された意見をもとにPIC/S加盟当局内でガイドラインの最終化に向けた議論が行われている。

### ○医療機器 QMS ガイドライン

#### (1) ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。本年度は省令改正を公布予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説 (案) の作成は来年度を予定している。

#### (2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 では電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。平成 29 年度は、また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。その結果、我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。そのため、回答した事業者から、紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見が多数あった。そこで、本年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査を行った。この内容等を踏まえ、来年度はガイダンス文書作成を検討する予定である。

#### (3) QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日



薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところであるが、QMS 調査権者によっては、QMS 調査結果報告書の内容がこれに従って記載されていない事例が散見されている。そのため、平成 29 年度に本研究班では QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の作成を開始した。本年度は、この記載事例案を完成させるとともに、これに関するアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資するべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。

#### ○再生医療等製品 GCTP ガイドライン

本研究班では、再生医療等製品の品質の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を提案し、GCTP 上、具体的に製造所で活動すべき項目を明示してきた。平成 28 年度に、特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」が研究成果としてまとめられたことから、この研究成果を参考として、平成 29 年度より、この指針の作成を開始した。本研究班では、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品の本質に関わる問題点を明らかにした。本年度は、抽出した問題点を踏まえ、研究班内で議論を行った結果、「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」を完成させた。また、本指針案の英訳作業も行った。来年度はこの指針案から派生する具体的な課題を考慮した事例集(Q&A)の作成等を行う予定である。

#### ○医薬品流通に関するガイドラインについて

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を平成 28 年度に作成した。平成 29 度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。本年度はこれら意見や提案を踏まえ、「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」を完成させ、最終的に厚生労働省から事務連絡として発出された。本年度は、報告会や講演を通じ、普及啓発を行う予定である。

#### 研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

木村和子 金沢大学

詳細内容はそれぞれの分担研究報告書に記載のとおり。



厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究  
平成30年度  
分担研究報告書

医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 木村和子 金沢大学医薬保健学総合研究科

研究要旨

**【目的】**

欧米をはじめ世界各国で医薬品の適正流通基準（GDP）の整備・強化が進展している。日本でも「医薬品産業強化総合戦略」（平成 27 年 9 月 4 日厚生労働省策定、平成 29 年 12 月 22 日一部改訂）において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を速やかに進めることとされた。平成 29 年 1 月に発生したハーボニー偽造品事案を受けて設置された「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」の最終とりまとめにおいても、偽造医薬品の混入防止や偽造医薬品を含む品質の疑わしい医薬品の検知体制の整備を図るため、本研究班が GDP ガイドラインを作成し、厚生労働省が周知、関係業界の自主的な取組みを促すこととされた。そこで、平成 30 年度は「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」の完成と、普及啓発を目標とした。

**【方法】**

**1. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインの完成**

平成 28 年度に作成した日本版 GDP ガイドライン素案に対して、国内法令や実施状況、意見及び提案を踏まえ、「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」を完成させた。

**2. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン質疑応答集の作成**

H28 年度作成した日本版 GDP ガイドライン素案に対して H29 年度のアンケートにより収集した意見及び提案をもとに、「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」に対する質疑応答集を作成した。

**3. 中国の医薬品経営品質管理規範（GSP）実施状況の視察**

中国の医薬品経営品質管理規範（GSP：Good supply practice for pharmaceutical products）の実施状況や完成目標、完成に至る方策を学ぶ。さらに卸売販売業と密接に関係する医療機関の医薬品適正管理と偽造医薬品対策についても視察する。

**4. 普及啓発**

平成 31 年 1 月 18 日に厚生労働行政推進調査事業成果報告会を開催したほか、関係団体主催の会合においても GDP 研究班が医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて説明を行った。

なお、当研究班が作成したガイドラインは、「医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて」（平成 30 年 12 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局総務課及び監視指導・麻薬対策課事務連絡）により関係者に送付された。

## 【結果】

### 1. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインの完成

緒言、目的、適用範囲に続く全9章40節と用語集で構成されるガイドラインを作成した。第1章 品質マネジメント、第2章 職員、第3章 施設及び機器、第4章 文書化、第5章 業務の実施（オペレーション）、第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収、第7章 外部委託業務、第8章 自己点検、第9章 輸送で構成される。

### 2. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン質疑応答集の作成

平成29年度に寄せられた日本版ガイドライン素案に対する主な意見・提案をもとに「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」に対する質疑応答を54問にまとめ、考え方を示した。

### 3. 中国の適正流通規範（GSP）実施状況の視察

平成31年2月25日～28日に中国北京の医薬品卸売販売業、医療機関、薬局の視察及び意見交換した。

### 4. 普及啓発

平成31年1月18日厚生労働行政推進調査事業成果報告会を開催し、研究班から医薬品のGDPガイドラインと質疑応答について解説した。さらに外部団体主催の会合（日本製薬団体連合会、医薬品品質フォーラムなど）においてもGDP研究班から参加し、解説した。なお、当研究班が作成した医薬品のGDPガイドラインについては、平成30年12月28日付け厚生労働省医薬・生活衛生局総務課及び監視指導・麻薬対策課事務連絡により「医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて」により関係者に送付された。

## 【考察】

国内法令や実施状況、意見及び提案を踏まえ、PIC/S GDP に準拠した「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」を取りまとめ公表した。平成29年度のGDP実施状況調査からは関連業界にGDPが十分普及し理解されていないことが明らかとなっており、医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインのさらなる普及・理解を図るとともに、技術情報の提供などの支援が必要と思われる。

## 【結論】

研究班として「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」を完成させ、報告会や講演を通じて普及啓発を行った。

研究協力者 静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課 大橋佳奈

研究協力者 日本製薬団体連合会 品質常任委員会 副委員長 松本欣也

研究協力者 金沢大学医薬保健学総合研究科 秋本義雄

## A. 研究目的

低温保管を必要とする医薬品の開発や、保管・流通技術の進歩並びに偽造薬の正規流通網への侵入を背景に、欧米その他の主要国で GDP（Good Distribution Practice、医薬品の適正流通）の整備・強化が急速に進んできた。我が国も「医薬品産業強化総合戦略」（平成 27 年 9 月厚生労働省策定、平成 29 年 12 月 22 日一部改訂）において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を速やかに進めることとされた。さらに平成 29 年 1 月に発生したハーボニー偽造品事案を受けて設置された「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」の最終とりまとめにおいて、偽造医薬品の混入防止や偽造医薬品を含む品質の疑わしい医薬品の検知体制の整備を図るため、本研究班が GDP ガイドラインを作成し、厚生労働省が周知し、関係業界の自主的な取組を促すこととされた。

そこで、平成 30 年度は「医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン」を完成させ、普及啓発することを目指した。

## B. 研究方法

### B-1. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインの完成

H28 年度に作成した日本版 GDP ガイドライン素案に対して、国内法令、H29 年度に行った GDP 実施状況調査、意見及び提案を踏まえ、修正し、取りまとめた。

### B-2. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン質疑応答集の作成

日本版 GDP ガイドライン素案について、平成 29 年度に収集した主な意見・提案を整理し、質疑応答をまとめた。

### B-3. 中国の医薬品経営品質管理規範（GSP）実施方の視察

中国国家食品薬品监督管理局（CFDA）関係者と意見交換するとともに、卸売販売業者、医療機関、薬局の GSP 関連事項の実施状況と偽造医薬品対策について視察した。スケジュールについては添付 3 のとおり。

### B-4. 普及啓発

医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて厚生労働行政推進調査事業成果報告会を開催した。そのほか、日本製薬団体連合会や医薬品品質フォーラムなど関係機関が開催する会合においても、GDP 研究班から説明し普及啓発を行った。

## C. 研究結果

### C-1. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインの完成

GDP 研究班は医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインを完成した。緒言、目的、適用範囲、本文 9 章 40 節並びに用語集で構成される。本文は第 1 章 品質マネジメント、第 2 章 職員、第 3 章 施設及び機器、第 4 章 文書化、第 5 章 業務の実施（オペレーション）、第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収、第 7 章 外部委託業務、第 8 章 自己点検、第 9 章 輸送からなる。（添付 1）

### C-2. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン質疑応答集の作成

H28 年度にアンケート調査した日本版 GDP ガイドライン素案に対する延べ 93 社からの意見のうち、重複するものをまとめ、主な意見・提案 54 問に対して、考え方を示した。

緒言（質問数 2、以下同じ）、適用範囲（3 問）、第 1 章 品質マネジメント（12 問）、第 2 章 職員（10 問）、第 3 章 施設及び機器（9 問）、第 4 章 文書化（0 問）、第 5 章 業務の実施（オペレーション）（4 問）、第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収（4 問）、第 7 章 外部委託業務（2 問）、第 8 章 自己

点検（0問）、第9章 輸送（8問）と各章に及んだ。（添付2）

### C-3. 中国の適正流通規範（GSP）実施状況の視察

中国のGSPを所管する中国国家食品薬品监督管理局（CFDA）、商務部、中国医薬保健品進出口商会、企業と意見交換するとともに、大規模卸、医療機関、薬局での適正流通の実施状況、完成目標、目標到達のための方策、偽造薬対策などについて情報収集、意見交換を行った。

### C-4. 普及啓発

医薬品のGDPガイドラインの普及啓発を積極的に行った。

平成31年1月18日厚生労働行政推進調査事業成果報告会を開催し、厚生労働省からの経緯説明に続いて、医薬品のGDPガイドライン並びに質疑応答集について解説した。（添付4）

そのほか、日本製薬団体連合会及び日本製薬工業協会主催の「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班作成「医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドライン」説明会（平成30年7月19, 23, 31日）、国立食品医薬品衛生研究所による医薬品品質フォーラム（平成31年2月15日）、GMP-GQP研究会（2018年12月3日）、NPO-QAセンター創立15周年セミナー（平成30年2月15日）などにおいても、GDP研究班から参加し、普及啓発に努めた。

なお、平成30年12月28日厚生労働省医薬・生活衛生局総務課及び監視指導・麻薬対策課発、都道府県、保健所設置市及び特別区衛生主管部（局）宛て事務連絡「医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて」により医薬品のGDPガイドラインが関係者に送付された。（添付1）

## D. 考 察

### D-1. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインの完成

PIC/S(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme：医薬品査定協定・医薬品査察協同スキーム)のGDP（医薬品の流通に関する基準する基準）に準拠しつつ、日本の法令や実態を反映して日本の医薬品のGDPガイドラインを完成させた。その本質は医薬品の完全性が保持されるための手法を定めるとともに、国際的に大きな問題を呈している偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手法を定めるものである。このガイドラインは現時点では法令としてそのまま、卸売販売業者等に順守を求めているものではなく、各社が自社にあった規則を作るための根拠として利用し、自主的に運用することを求めるものである。平成29年度の実態調査から明らかになったように我が国での医薬品のGDPガイドラインの普及は今後の課題であり、関係者がこのガイドラインを周知し、各社が目標として活用し速やかに浸透することを期待する。

### D-2. 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン質疑応答集の作成

日本版GDPガイドライン素案に対して質問が多かったのは品質マネジメント（第1章）、職員（第2章）、施設及び機器（第3章）、輸送（第9章）に関してであった。また、温度に関係するものは第3章及び第9章で取り上げたが計11問に上った。これらは今後の普及啓発にあたって留意すべきである。

### D-3. 中国の適正流通規範（GSP）実施状況の視察

平成31年度報告書で報告する。

### D-4. 普及啓発

厚生労働行政推進調査事業成果報告会やその他のGDPに関する説明会は満席となり、関心・不安が大きいことを物語っていた。医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについての説明に加え、質疑が多い温度や輸送などを中心に、技術情報などの提供が有用であろう。

## E. 結論

研究班として「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」を完成させ、報告会や講演を通じて普及啓発を行った。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 櫻井信豪、木村和子、医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班、厚生労働行政推進調査事業成果報告会、平成 31 年 1 月 18 日 きゅりあん(添付 4)

2. 木村和子、厚生労働行政推進調査事業 GDP 研究班、医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班の活動について、医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン概要と解説 その 1、その 2、その 3、並びに平成 28 年度医薬品の適正性流通基準 (GDP) ガイドライン素案意見募

集に対する質疑応答、日本製薬団体連合会及び日本製薬工業協会、「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班作成「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン」説明会、平成 30 年 7 月 19, 23, 31 日、メルパルク東京ホール、メルパルク大阪ホール、タワー111 スカイホール(富山)

3. 木村和子、GDP 世界の潮流と日本への導入、医薬品製造販売業における GDP 対応の現状と課題、医薬品品質フォーラム、平成 31 年 2 月 15 日、全電通労働会館

4. 松本欣也、GDP ガイドライン素案 (2016 年度版) に対する製造販売業者の実施状況概要、第 38 回 GMP-GQP 研究会、2018 年 12 月 3 日

5. 伊井義則、GDP ガイドラインについて、NPO-QA センター創立 15 周年セミナー、平成 30 年 2 月 15 日、大阪産業創造館

## H. 知的財産権の出願・登録情報 (予定を含む)

なし

## 添付一覧

- 添付 1

医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン（平成30年12月）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000466215.pdf>

- 添付 2

医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン質疑応答集

- 添付 3

中国GSP関連北京視察スケジュール

- 添付 4

厚生労働行政推進調査事業成果報告会

「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究」  
分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究」  
(GDP 研究班)

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_02903.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02903.html)



# 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン

平成 30 年 12 月

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業

「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究」

分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究」

分担研究者 木村 和子

## 目次

緒言

目的

適用範囲

第1章 品質マネジメント

1.1 原則

1.2 品質システム

1.3 外部委託業務の管理

1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング

1.5 品質リスクマネジメント

第2章 職員

2.1 原則

2.2 一般

2.3 責任者の任命

2.4 教育訓練

2.5 衛生

第3章 施設及び機器

3.1 原則

3.2 施設

3.3 温度及び環境管理

3.4 機器

3.5 コンピュータ化システム

3.6 適格性評価及びバリデーション

第4章 文書化

4.1 原則

4.2 一般

第5章 業務の実施（オペレーション）

5.1 原則

5.2 仕入先の適格性評価

5.3 販売先の適格性評価

5.4 医薬品の受領

5.5 保管

5.6 使用の期限が過ぎた製品の廃棄

5.7 ピッキング

5.8 供給

第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収

6.1 原則

6.2 苦情及び品質情報

6.3 返却された医薬品

6.4 偽造医薬品 (Falsified medicinal products)

6.5 医薬品の回収

第7章 外部委託業務

7.1 原則

7.2 契約委託者

7.3 契約受託者

第8章 自己点検

8.1 原則

8.2 自己点検

第9章 輸送

9.1 原則

9.2 輸送

9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

9.4 特別な条件が必要とされる製品

用語集

## 緒言

市場出荷後の医薬品の薬局、医薬品販売業者や医療機関などに対する卸売販売は、医薬品の仕入、保管及び供給等の流通経路全般を担う重要な業務である。今日の医薬品の流通経路はますます複雑になり、多くの人々が関与するようになってきた。

医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン（以下：本ガイドライン）は、卸売販売業者及び製造販売業者（以下：卸売販売業者等）の業務を支援し、本ガイドラインを遵守することにより、流通経路の管理が保証され、その結果、医薬品の完全性が保持されるための手法を定めるものである。さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手法を定めるものである。

本ガイドラインに使われているいくつかの用語は用語集に列挙した。

## 目的

高水準の品質保証の維持と医薬品の流通過程での完全性を保証するため、卸売販売業者等の業務の画一性を推進し、医薬品取引における障害をさらに除くための参考となる手法として、本ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは、卸売販売業者等がそれぞれのニーズに合わせた規則を作るための根拠としても利用することを意図している。

本ガイドラインに規定した方法以外で、この原則を達成できる方法は受け入れられる。

## 適用範囲

本ガイドラインは医薬品の市場出荷後、薬局、医薬品販売業、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に適用する。

## 第1章 品質マネジメント

### 1.1 原則

卸売販売業者等は、その業務に関連する責任、プロセス及びリスクマネジメントの原則を定めた品質システムを維持すること。

卸売販売業者等は、全ての流通業務の手順を明確に定義し、系統的にレビューすること。流通過程における全ての重大な段階及び重要な変更を正当化し、必要に応じてバリデートすること。

卸売販売業者等の経営陣には、品質システムに対する責任があり、リーダーシップと積極的な参画が求められること。また、職員はそれぞれの役割を果たすこと。

## 1.2 品質システム

- 1.2.1 品質を管理するシステムは、卸売販売業者等の構成、手順、プロセス、資源を包含し、輸送される製品に関わる完全性を維持し、輸送中や保管中に正規流通経路の範囲にあることを保証するために必要な活動に係る業務を含むこと。
- 1.2.2 品質システムを文書化し、その有効性を監視すること  
品質システムに関連する全ての業務を定義し、文書化すること。  
品質マニュアルを含む階層化された文書体系を確立すること。
- 1.2.3 卸売販売業者等の経営陣は、品質システムが履行され、維持されることを確実に保証するための明確に規定された権限及び責任を有する者を任命すること。
- 1.2.4 卸売販売業者等の経営陣は、品質システムの全ての分野において、適格性のある職員、並びに適切で十分な建物、施設及び機器の面で、十分なリソースが充てられることを確実に保証すること。
- 1.2.5 品質システムの構築又は修正の際には、卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること。
- 1.2.6 変更管理システムを整備すること。  
このシステムには品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、バランスの取れた有効なものとする。
- 1.2.7 品質システムは、以下を保証すること。
- i. 医薬品は本ガイドラインの要求事項に適合するよう仕入、保管、供給すること
  - ii. 卸売販売業者等の経営陣の責任が明確に規定されていること
  - iii. 製品は、速やかに正当な受領者へ納入されること
  - iv. 記録が（作業と）同時に作成されていること
  - v. あらかじめ定められた手順からの逸脱は記録され、調査されていること
  - vi. 品質リスクマネジメントの原則に従い、逸脱を適切に是正し、予防するため、適切な是正措置及び予防措置（Corrective Action and Preventive Action 以下：CAPA）が講じられていること

## 1.3 外部委託業務の管理

卸売販売業者等の品質システムの範囲は、医薬品の仕入、保管及び輸送に関連する全ての外部委託した業務の管理とレビューにも適用すること。

このようなプロセスには品質リスクマネジメントを取り入れ、さらに以下を含めるこ

と。

- i. 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価、並びに文書化と保管、必要な場合、医薬品販売業等の許可取得状況の確認
- ii. 関係業者・団体の品質関連業務に対する責任者及び情報伝達等の取決め
- iii. 契約受託者の業務のモニタリングとレビュー、並びに定期的な、要求改善事項の確認と実施

#### 1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング

1.4.1 卸売販売業者等の経営陣は、定期的な品質システムのレビューに関する正式なプロセスを定めること。レビューには以下を含めること。

- i. 品質システムの目標達成状況の評価
- ii. 例えば、苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、プロセスの変更等、品質システムにおけるプロセスの有効性モニターに用いることができる KPI（重要業績評価指標）の評価、外部委託した業務に関するフィードバック、リスク評価、内部監査を含む自己評価プロセス、販売先からの監査並びに当局による検査
- iii. 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある新たな規制、ガイドランス、及び品質情報
- iv. 品質システムを向上させる可能性のある技術革新
- v. ビジネスの環境及び目的の変化

1.4.2 品質システムの各マネジメントレビューの結果を適時記録し、効率的に内部に伝達すること。

#### 1.5 品質リスクマネジメント

1.5.1 品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューの系統的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。

1.5.2 品質リスクマネジメントでは、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。

取組み内容、正式な手順及びプロセスの文書化レベルは、リスクレベルに見合っていること。

## 第2章 職員

## 2.1 原則

医薬品の適正な流通は、それに関わる人々に依存する。このことから、卸売販売業者等が責任を有する全ての業務について、職務を遂行できる職員を十分な人数置かなければならない。当該職員は個々の責任を明確に理解すること。また、その責務を文書化すること。

## 2.2 一般

- 2.2.1 医薬品の仕入、保管及び供給業務の全ての段階について適切な数の適格な職員に従事させること。  
必要な職員の数は業務の量と範囲による。
- 2.2.2 卸売販売業者等は組織体制を組織図に記載し、全ての職員の役割、責任及び相互関係を明確に指定すること。
- 2.2.3 卸売販売業者等は重要な地位の職員を任命し、その役割と責任を職務記述書に記載すること。なお、代行者も同様とする。

## 2.3 責任者の任命

- 2.3.1 卸売販売業者等は、本ガイドライン遵守のための責任者を任命する必要がある。  
該当する職員は、本ガイドラインに関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。
- 2.3.2 卸売販売業者等は時間外であっても（例えば緊急及び/又は回収発生時）に連絡が取れる体制を構築すること。
- 2.3.3 責任者の職務記述書には、具体的な責務・権限等を規定すること。  
卸売販売業者等は、責任者に対し、その業務を遂行するために必要な権限、経営資源及び責任を付与すること。
- 2.3.4 責任者は、本ガイドラインに関する業務を適切に遂行すること。
- 2.3.5 責任者の責務は以下に示すが、これに限定されない。
  - i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する
  - ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質を保証する
  - iii. 本ガイドラインに関連する全ての職員に対して導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する

- iv. 卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する
- v. 関連する販売先からの苦情を適切に処理することを保証する
- vi. 仕入先及び販売先が必要な医薬品販売業等の許可等を有していることを保証する
- vii. 本ガイドラインに関連する可能性のある全ての外部業者等に委託する業務を確認する
- viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要な是正措置が講じられることを保証する
- ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する
  - x. 返品、出荷できなくなった製品、回収された製品又は偽造医薬品の処理を決定する
  - xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う
- xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する

## 2.4 教育訓練

- 2.4.1 医薬品の仕入、保管及び供給業務に関与する全ての職員は、本ガイドラインの要求事項に関する教育訓練を受講すること。  
職員は、各自の職務を遂行するために必要な能力及び経験を有すること。
- 2.4.2 職員は、手順書に基づき、また文書化された教育訓練プログラムに従い、各自の役割に関連のある導入及び継続的教育訓練を受けること。  
責任者も、定期的な教育訓練を通じて本ガイドラインに関する能力を維持すること。  
また、卸売販売業者等の経営陣も本ガイドラインに関する教育を受けること。
- 2.4.3 教育訓練には、製品の識別及び流通経路への偽造医薬品の侵入防止に関する事項も含めること。
- 2.4.4 より厳格な取扱い条件が求められる製品を取扱う職員は、特別な教育訓練を受けること。  
そのような製品には、例えば、毒薬劇薬、放射性医薬品、乱用されるリスクのある製品（麻薬、覚せい剤原料及び向精神薬を含む）、及び温度の影響を受けやすい製品（冷蔵品等）がある。
- 2.4.5 全ての教育訓練記録を保管し、教育訓練の効果を定期的に評価し記録すること。



## 2.5 衛生

実施する業務に関連し、職員の衛生に関する適切な手順を作成し、それを遵守すること。

この手順には、健康管理、衛生管理及び必要に応じて更衣に関する事項を含むこと。

## 第3章 施設及び機器

### 3.1 原則

卸売販売業者等は、薬局等構造設備規則を遵守するとともに、医薬品の適切な保管及び流通を保証することができるように、適切かつ十分な施設、設備及び機器を保有する必要がある。

特に、施設は清潔で乾燥し、許容可能な温度範囲に維持すること。

### 3.2 施設

3.2.1 施設は求められる保管条件を維持するように設計するか、適合していること。  
施設は適切に安全が確保され、構造的にも問題はなく、医薬品を安全に保管し取扱うだけの十分な広さを有すること。  
保管場所は全ての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気の設備を備えること。

3.2.2 卸売販売業者等は、外部施設を利用する場合は文書化された取決めを締結すること。

3.2.3 医薬品の貯蔵設備は、他の区域から明確に区別されていること。また、当該区域に立ち入ることができる者を特定すること。  
コンピュータ化システムのような物理的な区別を補完するシステムを用いる場合にも、同等のセキュリティを確保し、バリデートすること。

3.2.4 処分保留の製品は、物理的に、又は同等の電子システムにより区別すること。  
物理的な隔離及び専用保管場所の必要性についてはリスクベースで評価すること。  
出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品は、物理的に隔離する必要がある。  
そのような製品が販売可能在庫から隔離された状態で保管できるように、これらの区域には適切なセキュリティレベルを適用すること。これらの区域を明確に識別すること。

- 3.2.5 別に規定する特別な取扱い上の指示が定められた製品の保管（例えば、麻薬や向精神薬）については、関連法規により適正に保管すること。
- 3.2.6 放射性医薬品及び毒薬劇薬は、火災又は爆発の特別な安全上のリスクがある製品（例えば、医療用ガス、可燃性／引火性の液体及び固体）と同様、別途規定された法令により適切に保管すること。
- 3.2.7 受入れ場所及び発送場所は、気象条件の影響から医薬品を保護できること。受入れ、発送及び保管は区域あるいは作業時間等により適切に分離すること。製品の入出庫管理を維持するための手順を定めること。検品する区域を指定し、当該区域には適切な設備を備えること。
- 3.2.8 医薬品の貯蔵設備は、当該区域に立ち入ることができる者を特定し、立入りは権限を与えられた職員のみ限定し、立ち入る際の方法をあらかじめ定めておくこと。  
なお、医薬品の貯蔵設備以外の区域に立ち入る場合についても、同様の措置を講ずることが望ましい。  
通常、防止策としては、侵入者探知警報システム及び適切な入退室管理を含む。外部の者が区域に立ち入る際には、原則として職員を同行させること。
- 3.2.9 施設及び保管設備は清潔に保ち、ごみや塵埃がないようにすること。  
清掃の手順書と記録を作成すること。  
洗浄は汚染の原因を防止するよう実施すること。
- 3.2.10 施設は、昆虫、げっ歯類、又は他の動物の侵入を防止できるように設計し、設備を整備すること。  
防虫及び防そ管理手順を作成すること。  
適切な防虫及び防そ管理記録を保持すること。
- 3.2.11 職員のための休憩・手洗場所を保管場所から適切に分離すること。  
保管場所への飲食物、喫煙用品又は私用の医薬品の持ち込みを禁止すること。

### 3.3 温度及び環境管理

- 3.3.1 医薬品を保管する環境を管理するための適切な手順を定め、必要な機器を設置すること。  
考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿度及び清潔さを含む。
- 3.3.2 保管場所の使用前に、適切な条件下で温度マッピングを実施すること。

温度モニタリング機器（例えばデータロガー）は、温度マッピングの結果に従って適切な場所に設置すること。

リスク評価の結果に依って、若しくは設備又は温度制御装置に大きな変更が行われた場合には、温度マッピングを再度実施すること。

数平方メートル程度の小規模な施設の室温については、潜在的リスク（例えば、ヒーターやエアコン）の評価を実施し、その結果に応じて温度センサーを設置すること。

### 3.4 機器

3.4.1 医薬品の保管及び流通に影響を及ぼす全ての機器は、それぞれの目的に応じた基準で設計、設置、保守及び洗浄を行うこと。

3.4.2 医薬品が保管される環境の制御又はモニタリングに使用される機器は、リスク及び要求精度に基づき定められた間隔で校正すること。校正は、国家計量標準でトレースできるものであること。

3.4.3 あらかじめ定められた保管条件からの逸脱が発生した際に警告を発する適切な警報システムを備えること。

警報のレベルを適切に設定し、適切な機能性を確保するため、警報は定期的に点検すること。

3.4.4 医薬品の完全性が損なわれることがない方法で、機器の修理、保守及び校正を実施すること。

機器故障時に医薬品の完全性が維持されることを保証する手順書を備えること。

3.4.5 主要機器の修理、保守及び校正業務の適切な記録を作成し、結果を保管すること。

主要機器には、例えば保冷库、侵入者探知警報システム、入退室管理システム、冷蔵庫、温度計又はその他の温度記録装置、空調設備及び後続の流通経路と連動して使用される機器が含まれる。

### 3.5 コンピュータ化システム

3.5.1 コンピュータ化システムの使用を開始する前に、適切なバリデーション又はベリフィケーションにより、当該システムによって正確に、一貫性及び再現性をもって、求められる結果が得られることを示すこと。

- 3.5.2 文書による詳細なシステムの記述（必要に応じて図を含む）を利用可能とすること。記述内容は最新の状態を維持すること。  
文書には、原則、目的、セキュリティ対策、システムの範囲及び主な特徴、コンピュータ化システムの使用法、並びに他のシステムとの相互関係を記述すること。
- 3.5.3 コンピュータ化システムへのデータの入力及び変更は、権限を設定された者のみが行うこと。
- 3.5.4 データは物理的又は電子的手法によって保護し、偶発的又は承認されない変更から保護すること。  
保管されたデータにアクセスできる状態を維持すること。  
データを定期的にバックアップして保護すること。  
バックアップデータを分離された安全な場所で国の規制に定められた期間保管すること。
- 3.5.5 システムが故障又は機能停止に至った場合の手順を定めること。これにはデータ復元のための手順を含むこと。
- 3.5.6 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン（薬食監麻発 1021 第 11 号 平成 22 年 10 月 21 日）を参考とすること。

### 3.6 適格性評価及びバリデーション

- 3.6.1 卸売販売業者等は、正しい据付及び操作が行われることを保証するため、どのような主要機器の適格性評価及び／又は主要なプロセスのバリデーションが必要かを特定すること。  
適格性評価及び／又はバリデーション業務（例えば、保管、選別採集(ピッキング)梱包プロセス及び輸送)の範囲と度合は、リスクに応じて決定すること。
- 3.6.2 機器及びプロセスの使用開始前や重要な変更（例えば、修理又は保守等）があった場合には、それぞれ適格性評価及び／又はバリデーションを実施すること。
- 3.6.3 バリデーション及び適格性評価の報告書は、得られた結果を要約し、観察されたいかなる逸脱に関するコメントし、作成すること。  
定められた手順からの逸脱は記録し、CAPAを行うこと。  
プロセス又は個々の機器について、満足すべきバリデーション結果が得られた

証拠を、適切な職員が作成し、承認すること。

## 第4章 文書化

### 4.1 原則

適切な文書化は品質システムに不可欠な要素である。文書とすることにより口頭でのコミュニケーションによる誤りが防止され、医薬品の流通過程における関連業務の追跡が可能になる。

各作業の記録は実施と同時に作成すること。

### 4.2 一般

4.2.1 文書とは、紙又は電子媒体に関わらず全ての手順書、指図書、契約書、記録及びデータを指す。

文書は必要な時に利用可能な状態にしておくこと。

4.2.2 職員、苦情を申し出た人物、又はその他の全ての人物の個人データの処理に関しては、個人情報保護に関する法律（個人情報保護法）等の関連法令が適用される。

4.2.3 文書は、卸売販売業者等の業務範囲を十分に包括しており、的確かつ理解しやすく記載されること。

4.2.4 文書は必要に応じて責任者が承認し、署名及び日付を記入すること。

4.2.5 文書に何らかの変更を加える場合、署名及び日付を記入すること。変更を行う場合、元の情報が読めるようにしておくこと。  
適宜、変更の理由を記録すること。

4.2.6 文書は国の規制に定められた期間保管すること。

4.2.7 各職員が職務を遂行するために、必要な文書全てをいつでも閲覧できるようにすること。

4.2.8 有効かつ承認済みの手順を用いるよう注意すること。

文書は明白な内容とし、表題、性質及び目的を明確に示すこと。

文書を定期的にレビューし、最新の状態に保つこと。

手順書には版管理を適用すること。文書を改訂した後に旧版の誤使用を防ぐためのシステムを構築すること。

旧版又は廃版となった手順書は作業場所から撤去し、別途保管すること。

- 4.2.9 医薬品を購入し、又は譲り受けたとき及び販売し、又は授与したときには記録すること。当該記録は、原則として書面で国の規制に定められた期間保存することが求められているが、購入／販売送り状又は納品書の形で保存すること、若しくはコンピュータ又は他の何らかの形式で保存することができる。ただし、コンピュータ等で保存する場合は、記録事項を随時データとして引き出せるシステムが採用されていること。

手書きの場合は明瞭で読みやすく消せないよう記載すること。

記録には少なくとも以下の情報を含む必要がある： ①品名、②ロット番号（ロットを構成しない医薬品については製造番号又は製造記号）、③使用の期限、④数量、⑤購入若しくは譲受け又は販売若しくは授与の年月日、⑥購入者等の氏名又は名称、住所又は所在地、及び電話番号その他連絡先、⑦⑥の事項を確認するために提示を受けた資料、⑧医薬品の取引の任に当たる自然人が、購入者等と雇用関係にあること又は購入者等から取引の指示を受けたことを表す資料

## 第5章 業務の実施

### 5.1 原則

卸売販売業者等が実施する全ての行為は、医薬品の同一性が失われることなく、医薬品の仕入、保管及び供給業務が外装に表示された情報（取扱い上の注意等）に従って実施されていることを確実にすること。

卸売販売業者等は、可能な限りあらゆる手法を講じ、偽造医薬品が正規流通経路に混入する危険性を排除すること。

以下に記載した主要な作業は、品質システムにおける適切な文書に記載すること。

### 5.2 仕入先の適格性評価

- 5.2.1 卸売販売業者等は、卸売販売業の許可を受けた者、又は当該製品を対象とする製造販売承認を保有する者から医薬品の供給を受ける必要がある。

- 5.2.2 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイドラインを遵守していることを確認するとともに、医薬品販売業等の許可を受けていることを確認する必要がある。

- 5.2.3 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。  
この業務は手順書に従って管理し、その結果を記録し、リスクに応じて定期的に再確認すること。

- 5.2.4 新規仕入先と新たに取引を開始する際には、適格性を評価すること。特に、以下の点に注意を払うこと。
- i. 当該仕入先の評判又は信頼度
  - ii. 偽造医薬品である可能性が高い製品の供給の申し出
  - iii. 一般に入手可能な量が限られている医薬品の大量の供給の申し出
  - iv. 仕入先により取り扱われる製品の多様性（供給の安定性・偏り、種類の不安定さ等）
  - v. 想定外の価格（過大な値引き等）

### 5.3 販売先の適格性評価

- 5.3.1 卸売販売業者等は、医薬品の販売先が、薬局開設者、医薬品の製造販売業者若しくは販売業者又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者その他厚生労働省令で定める者であることを確認する。
- 5.3.2 確認及び定期的な再確認を行う事項として、販売先の許可証の写し、国の規制に準拠した適格性又は資格を示す証拠の提示等がある。
- 5.3.3 医薬品の横流し又は不適正使用の可能性があるとと思われる異常な販売パターンが見られる場合は調査し、必要な場合は所轄当局に報告すること。

### 5.4 医薬品の受領

- 5.4.1 受入業務の目的は、到着した積荷が正しいこと、医薬品が承認された仕入先から出荷されたものであり、輸送中に目視で確認できるような損傷を受けていないことを確実に保証することにある。
- 5.4.2 特別な取扱い、保管条件又はセキュリティのための措置を必要とする医薬品は、優先的に処理し、適切な確認を行った後、直ちに適切な保管設備に移送すること。

### 5.5 保管

- 5.5.1 医薬品は、品質に影響が及ばないように、他の製品と区分すること。さらに、光、温度、湿気、その他の外部要因による有害な影響から保護すること。特別な保管条件を必要とする製品には特に注意を払うこと。
- 5.5.2 入荷した医薬品の梱包箱は、必要に応じて保管前に清浄化すること。

入庫品に対する全ての業務(例えば燻蒸)は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。

5.5.3 保管は、適切に保管条件が維持され在庫品のセキュリティを確実にする必要がある。

5.5.4 在庫は使用の期限順先出し（FEFO）又は先入れ先出し（FIFO）の原則に従って管理すること。  
例外は記録すること。

5.5.5 医薬品は、漏出、破損、汚染及び混同を防止するような方法で取り扱い、保管すること。  
一部の医療用ガス容器等、床の上で保管できるように包装が設計されている場合を除き、医薬品を直接床に置いて保管しないこと。

5.5.6 使用の期限が近づいている医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。

5.5.7 定期的に在庫の棚卸を実施すること。  
在庫の異常は調査、記録し、必要な場合は所轄当局に報告すること。

## 5.6 使用の期限が過ぎた製品の廃棄

5.6.1 廃棄予定の医薬品は適切に識別し、隔離して一時保管し、手順書に従って取り扱うこと。

5.6.2 医薬品の廃棄は、関連法規に従って行うこと。

5.6.3 廃棄した全ての医薬品の記録を、定められた期間にわたって保管すること。

## 5.7 ピッキング

正しい製品がピッキングされたことを確実に保証するため、管理を行うこと。  
適切な使用期間が残った製品のみがピッキングされること。

## 5.8 供給

全ての供給品は、品名、ロット番号又は（ロットを構成しない医薬品については製造番号又は製造記号）、使用の期限、輸送条件、保管条件、数量、購入若しくは譲受け又は販売若しくは授与の年月日、購入者等の氏名又は名称、住所又は所在地、及び電話番号その他の連絡先等を記載又は他の方法で提供し、記録を保管すること。

実際の輸送先が譲受人の住所等と異なる場合には当該情報についても記載されているこ



と。

## 第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収

### 6.1 原則

全ての苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び回収については、卸売販売業者等は製造販売業者と適切に連携すること。

全ての項目は記録し、手順書に従って適切に保管する必要がある。記録は所轄当局による閲覧を可能にしておくこと。

譲受人から保管品質を保証され、返却された医薬品が再販売される場合、任命された職員によって事前に評価を実施すること。偽造医薬品を防止するためには、流通経路における全ての関係者による一貫したアプローチが必要である。

### 6.2 苦情及び品質情報

6.2.1 苦情は、全ての詳細な原情報を含めて記録すること。

医薬品の品質に関連する苦情（品質情報）と流通に関連する苦情とは区別すること。

品質情報及び製品欠陥の可能性がある場合、遅滞なく製造販売業者に通知すること。

製品の流通に関連する苦情は、苦情の原因又は理由を特定するために徹底的に調査すること。

6.2.2 医薬品の品質不良が見いだされた或いは疑われる場合、製品の他のロットも調査することを考慮すること。

6.2.3 苦情処理を行う担当を任命すること。

6.2.4 必要に応じ、苦情調査及び評価後に適切なフォローアップ措置（CAPAを含む）を講じること。また、必要な情報を所轄当局の要求に応じて報告すること。

### 6.3 返却された医薬品

6.3.1 返却された製品は、該当製品の保管に関する特別な要求事項、当該医薬品が最初に出荷されてからの経過時間等を考慮して、文書化された、リスクに基づくプロセスに従って取り扱う必要がある。

返品は、関係者間の協議に従って行うこと。あらかじめ契約書で取り決めておくこと。

記録/返品リストを保存する必要がある。

- 6.3.2 販売先から返却された医薬品は、以下の全てが確認された場合にのみ販売可能在庫に戻すことができる。
- i. 当該医薬品の二次包装が未開封で損傷がなく、良好な状態であり、使用の期限内で回収品ではない場合
  - ii. 許容される期限内（例えば 10 日以内）に返品された場合
  - iii. 当該医薬品の保管に関する特別な要求事項に従って輸送、保管及び取扱いが行われたことが販売先によって証明されている場合
  - iv. 教育訓練を受けた者によって検査され、評価されている場合
  - v. 当該流通業者は当該製品がその販売先に供給されたことを示す合理的な証拠（納品書の原本の写し又は送り状番号のロット番号又は製造番号等の参照）を有しており、その製品が偽造されたという理由がない場合
- 6.3.3 特別な保管条件が必要とされる医薬品の場合、販売された医薬品は原則販売可能在庫に戻すことはできない。ただし、当該製品が全期間にわたって承認された保管条件の下にあったことを示す文書化された証拠が存在する場合はこの限りではない。
- 6.3.4 製品を販売可能在庫に戻す場合、使用の期限順先出し/先入れ先出し（FEFO/FIFO）システムが有効に機能する場所に收容すること。
- 6.3.5 盗難に遭い、回収された製品は、販売可能在庫に戻して販売先に販売することはできない。

## 6.4 偽造医薬品

- 6.4.1 偽造の疑いのある医薬品の販売及び輸送は直ちに中断すること。
- 6.4.2 偽造医薬品又は偽造の疑いのある医薬品が発見された場合、直ちに製造販売業者に通知し、検体を確保・送付すること。製造販売業者は保存品と目視等による真贋判定を行う。偽造の可能性の高い場合は、その当該ロットを隔離するとともに、速やかに所轄当局に通知し、以後の対応策を協議すること。関係者は所轄当局及び製造販売業者により決定された指示（回収を含む）通りに行動する必要がある。
- 上記に関する手順を定めること。発見時の詳細情報を記録し、調査すること。
- 6.4.3 流通経路において発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離し、他の全ての医薬品から離れた専用区域に保管し、適切に表示すること。
- このような製品に関連する全ての業務を文書化し、記録を保管すること。

- 6.4.4 偽造医薬品だと認められた場合は、流通経路への混入の原因を特定し、必要に応じて適切な再発防止策を講じること。製造販売業者における当該品の保管を含め、これらの業務を文書化し、記録を保管すること。

## 6.5 医薬品の回収

- 6.5.1 製品回収を迅速に行うために受領及び輸送される製品のトレーサビリティを保証するための文書と手順書を整備すること。
- 6.5.2 製品回収の際は製品が輸送された全ての販売先に適切な緊急度により、明確な行動指針とともに連絡すること。
- 6.5.3 製造販売業者は所轄当局に全ての回収を連絡すること。
- 6.5.4 必要に応じて製品回収に関する手順の有効性を評価すること。
- 6.5.5 回収業務は迅速に、いつでも開始できるようにしておくこと。
- 6.5.6 卸売販売業者等は回収要請に対応する必要がある。
- 6.5.7 全ての回収業務は、それが実施された時に記録すること。
- 6.5.8 流通の記録は回収の責任者がすぐに閲覧できるようにしておき、流通の記録には卸売販売業者又は直接供給した販売先に関する十分な情報（住所、常時連絡が可能な電話番号、メールアドレス、国の規制に基づく要件として医薬品の品名、ロット番号又は製造番号等、使用の期限、納入数量等）を含めること。
- 6.5.9 回収プロセスの進捗状況は回収製品の収支合せを含め最終報告として記録すること。

## 第7章 外部委託業務

### 7.1 原則

本ガイドラインの対象となる業務のうち外部委託する全ての業務は、製品の完全性に疑いを発生させない様、委託業務の内容について、正確に定義、合意、管理すること。契約委託者と契約受託者の間で、各当事者の義務を明確に定めた書面による契約を締結する必要がある。

## 7.2 契約委託者

- 7.2.1 契約委託者は外部委託する業務に対して責任を負う。
- 7.2.2 契約委託者は、必要とされる業務を適切に遂行するという観点で契約受託者を評価し、契約書及び監査を通じて、本ガイドラインが遵守されることを保証する責任を負う。  
監査の要求及び頻度は、外部委託する業務の性質に応じたリスクに基づいて定めること。監査は随時実施できるようにしておくこと。
- 7.2.3 契約委託者は、当該製品に関する特別な要求事項及びその他の関連の要求事項に従って委託した業務を実施するために必要とされる情報を、契約受託者に提供すること。

## 7.3 契約受託者

- 7.3.1 契約受託者は本ガイドラインに基づく業務及び契約委託者から委託された業務について責任を持つ。
- 7.3.2 契約受託者は、契約委託者から受託した業務を遂行できるように、適切な施設及び機器、手順、知識及び経験、及び適任な職員を有していること。
- 7.3.3 契約受託者は、第三者への業務の再委託に対する契約委託者による事前の評価及び認証を受け、かつ当該第三者が契約委託者又は契約受託者による監査を受けるまでは、契約書に基づいて委託されたいかなる業務も第三者に再委託しないこと。  
契約受託者と第三者の間でなされる取決めは、医薬品の仕入、保管及び輸送業務に関する情報（委託した業務を実施するために必要とされる品質に関する情報）が原契約者と契約受託者の間と同じように利用できることを確実に保証すること。
- 7.3.4 契約受託者は、契約委託者のために取り扱う製品の品質に有害な影響を及ぼす可能性のある行為を行わないこと。
- 7.3.5 契約受託者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるいかなる情報も、契約書の要求事項に従って契約委託者に送付する必要がある。

## 第8章 自己点検

## 8.1 原則

本ガイドラインの原則の実施及び遵守を監視し、必要な是正措置を提案するために、自己点検を実施すること。

## 8.2 自己点検

8.2.1 自己点検プログラムは、定められた期間内において本ガイドライン及び該当手順に従って実施すること。自己点検は、限られた範囲に分割して実施してもよい。

8.2.2 自己点検は、あらかじめ指定した者が定期的実施すること。

8.2.3 全ての自己点検を記録すること。報告書には自己点検で認められた全ての観察事項を含めること。

報告書の写しを卸売販売業者等の経営陣及びその他の関係者に提出すること。

不備及び／又は欠陥が認められた場合、原因を明らかにし、手順に従って CAPA を記録し、フォローアップを行うこと。

## 第9章 輸送

### 9.1 原則

9.1.1 医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者等の責任である。

9.1.2 輸送方式を問わず、当該医薬品がその完全性を損なう可能性のある条件に曝されないようにリスクに基づき証明すること。

### 9.2 輸送

9.2.1 外装又は包装に記載された保管条件が輸送中も維持されていること。

9.2.2 温度逸脱や製品の損傷などが輸送中に生じた場合は、手順に従って卸売販売業者等にその旨を報告すること。

また、温度逸脱に関する調査や取扱いに関する手順も定めること。

9.2.3 医薬品の流通、保管又は取扱いに使用される車両及び機器は、その用途に適したものであること。

製品の品質及び包装の品質等に影響を及ぼさないよう適切に装備されているこ

と。

- 9.2.4 清掃及び安全対策を含め、流通過程に関与する全ての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。
- 9.2.5 どこで温度管理が必要とされるかを定めるために、輸送ルートのリスクアセスメントを用いること。  
輸送中の車両及び／又は容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。
- 9.2.6 医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。  
専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれないように手順書を整備すること。
- 9.2.7 定められた納品先の住所・施設以外に納品してはならない。
- 9.2.8 通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を備えること。
- 9.2.9 輸送が第三者によって行われる場合、第7章の要求事項を含めた契約書を作成すること。  
卸売販売業者等は、積荷に関する輸送条件を輸送業者に知らせること。  
輸送ルート中に輸送基地での積み替えが含まれる場合、温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。
- 9.2.10 輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対策を講じること。

### 9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

- 9.3.1 医薬品は、製品の品質に悪影響を及ぼさないような容器で輸送し、汚染を含む外部要因の影響から適切に保護すること。
- 9.3.2 輸送の容器及び包装の選択は、当該医薬品の保管と輸送の要求事項、医薬品の量に応じた大きさ、予想される外部温度の上下限、輸送の最長期間、包装及び輸送容器のバリデーションの状況に基づいて行うこと。
- 9.3.3 輸送の容器には、取扱いと保管の要求事項についての十分な情報に加え、製品が常時適切に取り扱われ安全であることを保証するための注意事項を記載した

ラベルを表示すること。

輸送の容器は、内容物と出荷元が識別できるようにすること。

#### 9.4 特別な条件が必要とされる製品

9.4.1 麻薬や向精神薬のような特別な条件が必要とされる医薬品の輸送に関して、卸売販売業者等は、国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。

このような製品の輸送には、追加の管理システムを備えること。また、盗難、紛失等が発生した場合の手順を定めること。

9.4.2 高活性物質及び放射性物質を含む医薬品は、関係法規に従って輸送すること。

9.4.3 温度感受性の高い医薬品については、卸売販売業者等及び販売先の間で適切な輸送条件が維持されていることを確保するため、適格性が保証された機器（保温包装、温度制御装置付きの容器、温度制御装置付きの車両等）を使用すること。

9.4.4 温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。

代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。

9.4.5 要請があれば、製品が保管温度条件に適合していることが証明できる情報を、販売先に提供すること。

9.4.6 断熱ケースに保冷剤を入れて使用する場合、製品が保冷剤に直接触れないようにすること。

断熱ケースの組み立て（季節に応じた形態）及び保冷剤の再使用を担当する職員は手順の教育訓練を受ける必要がある。

9.4.7 冷却不足の保冷剤が誤って使用されないことを確実に保証するため、保冷剤の再使用に関する管理システムを構築すること。冷凍した保冷剤と冷却した保冷剤を、適切かつ物理的に隔離すること。

9.4.8 温度変化に対して感受性が高い製品の輸送及び季節ごとの温度変動を管理するプロセスを手順書に記述すること。

#### 用語集

### 契約受託者

本ガイドラインにかかわる業務を行うことを契約委託者と契約した会社

### 契約委託者

本ガイドラインにかかわる業務を他の法人に外注する会社

### 偽造医薬品

固有性、組成又は起源に関して故意又は不正に虚偽表示した医薬品

出典:

World Health Organization, Appendix 3 to the Annex to document A70/23, 20 March 2017

### 偽造の疑いのある医薬品

固有性、組成又は起源に関して故意又は不正に虚偽表示した疑いのある医薬品

### 温度

原則として、具体的な数値で記載する。ただし、以下の記述を用いることができる。

冷所：1～15℃

室温：1～30℃

### 二次包装

一次包装を補うための単一又は複数の包装であり、有効成分、添加剤又は製剤と直接接触しない。二次包装は、医薬品の品質を保持すると共に医薬品の使用時の過誤防止並びに利便性などの機能を付与することができる。

### 回収

製造販売業者等がその製造販売をし、製造をし、又は承認を受けた医薬品・医療機器等を引き取ることをいう。「改修」及び「患者モニタリング」を含み、「在庫処理」及び「現品交換」を除く。また、製造販売業者等が新製品の発売に当たり、品質、有効性及び安全性に問題のない旧製品を引き上げる行為を除く。（「医薬品・医療機器等の回収について」の一部改正について：引用）



【項目】	質問案	回答案
諸言	GDPO-1 卸売販売業者及び製造販売業者（以下：卸売販売業者等）…」と定義され、以降の文章は「卸売販売業者等」と記載されている。卸売販売業者と製造販売業者の責務に違いはないのか。	AO-1 本ガイドラインにおいて製造販売業者は、医薬品の市場出荷後から薬局及び医薬品販売業者への納品、保管及び供給業務に責任を有する。 卸売販売業者は、自社の倉庫に医薬品を受け入れた後から、薬局、医薬品販売業者及び医療機関への納品までの保管及び供給業務に責任を有する。 本ガイドラインにおいて、卸売販売業者等と表記した場合には、製造販売業者と卸売販売業者の GDP の運用にかかわる責務に相違はない。 流通過程において、いずれの者が責務を負うかについては、一般的に所有権の有無で責任範囲を判断すると理解し易い。 （本ガイドラインにおいて、製造販売業者と卸売販売業者の責務が異なる場合は、それぞれ製造販売業者、または卸売販売業者と表記されている。）
	GDPO-2 「医薬品の完全性」とは何か。	AO-2 医薬品の完全性とは「医薬品が製造販売承認に基づき製造され、市場出荷された状態を維持し、品質の劣化、改ざん、破壊されないことをいう。
適用範囲	GDPO-3 医薬品を製造販売する製造販売業者（特に薬局・医薬品販売業に対して製品を直販している企業）は本ガイドラインではどのような適用を受けるのか。	AO-3 製品を直販している製造販売業者においては、市場出荷後、薬局及び販売業者へ納品されるまでが適用範囲となる。 なお、卸売販売業許可を取得している場合は Q0-1 を参照されたい。
	GDPO-4 輸入製品の国内物流は適用範囲に含まれることは理解したが、海外からの海上輸送中は適用範囲に含まれないのか。	AO-4 医薬品を海外から輸入した場合、製造業許可を取得した国内製造所にて出荷判定を行う必要がある。そのため、海外からの医薬品の輸送は、GMP で保証されるべき事項である。
	GDPO-5 再生医療等製品については、適用範囲に含まれないのか。	AO-5 医薬品医療機器等法第二条第一項第三号の規定により、再生医療等製品は医薬品には含まれない。

第1章 品質マネジメント

【項目】	質問案	回答案
1.1.原則	GDP1-1 本ガイドラインを充足できなければ、卸売販売の許可取得及び更新はできないのか。	A1-1 本ガイドラインは厚生労働行政推進調査事業の成果として、医薬品の適正流通について、卸売販売業者等の自主的な取組を促すために示されたもので、GMP 省令等のような拘束力のあるものではない。 本ガイドラインへの取組みは、各企業の自主性に基づくもので、いわゆる自主基準と考えることができるので、業許可取得や更新の要件ではない。
	GDP1-2 「経営陣」の定義について教えていただきたい。	A1-2 本ガイドラインでいう経営陣は、ICH Q10(医薬品品質システム)の上級経営陣及び経営陣を想定しています。ICH Q10 で上級経営陣は「企業又は製造サイトに対して、その企業又は製造サイトの資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)」と定義されている。 上級経営陣の責務としては、 ・品質方針の確立、 ・品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にすること、 ・医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするためマネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理に対して責任を有する等が規定されている。 本ガイドラインにおいては、上級経営陣は品質システムの実効性を定期的にレビューし、経営資源を適切に配分することが求められている。
	GDP1-3 GDPガイドラインで求められる品質システムの構築は、QMS省令やGMP省令でも同様に品質システムの構築が求められていることから、例えば同一法人・同一経営者の製造販売業者が複数の製造業者や卸売販売業者を含む一体型の品質システムとして構築・運用しても差し支えないか。	A1-3 同一法人の中で、それらの事業が実施されているのであれば、品質方針の確立や品質マネジメントレビュー等、品質システムにおける経営者の責務とされる要素を一つの品質システムとして構築することは差し支えない。 ただし、変更管理や逸脱管理、CAPA 等それぞれ運用において求められる事項が異なる場合、個々に運用手順を定める必要がある。

		<p style="text-align: center;"><b>第1章品質マネジメント</b> <b>1.1原則</b> (<b>全社品質システム、イメージ図</b>)</p> <div style="text-align: center;"> </div>
1.2.品質システム	GDP1-4 1.2.1の「正規流通経路」とは何か。	A1-4 本ガイドラインで言う「正規流通経路」とは、流通経路全般を指すのではなく、製造販売業者や卸売販売業者が当該製品の流通経路として「予め想定した流通経路」をいう。
	GDP1-5 「権限及び責任を有する者」とはどのような者か。	A1-5 特に規定はないが、品質システムを適切に運用できる能力、権限を持つ者であることが望ましい。
	GDP1-6 1.2.5の「卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること」とは、具体的にどのようなことを意図しているのか。	A1-6 卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮して、品質システムを運用可能な組織や人員配置を行うことを意図している。
	GDP1-7 製造販売業者の品質保証責任者が GDP ガイドラインにおける責任者を兼務することは可能か。	A1-7 品質保証責任者が GDP ガイドラインにおける責任者を兼ねることは禁止されるものではないが、品質保証責任者は、医薬品等の販売に係る部門その他品質管理業務の適正かつ円滑な遂行に影響を及ぼす部門から独立する必要があるため、GDP ガイドラインにおける当該責任者が医薬品等の販売に係る部門等の業務を行うのであれば、兼務することは認められない。
1.3.外部委託業務の管理	GDPQ1-8 1.3 ii の「取決め」については、GDP に特化した取決め書を新たに準備するということが、現契約に担当者一覧・情報の流れを添付するという形でよいか。	A1-8 取決めの方法については、新たに取決めを締結しても、従来からある取決めに必要な事項を追加しても問題ないが、取決め書は委託元として委託業務が適切に行われていることを確認・管理することができる情報を網羅している必要がある。
	GDP1-9 1.3 で規定している外部委託業者とはどのような業者を指すのか。	AQ1-9 1.3 で規定している外部委託業者とは、卸売販売業者等が直接運用を委託している、倉庫会社、輸送会社を指す。
	GDP1-10 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価とは、具体的にどのような手法か。	A1-10 監査(実地や書面)、調査機関等からの報告書、業界他社等からの評判、インターネットからの情報等が考えられる。
	GDP1-11 取決めの締結と定期的なレビューが要求されているが、取決め書の中でレビュー頻度を定めることでよいか。	A1-11 よい。
1.4.マネジメントレビュー及びモニタリング	GDP1-12 輸送に関するリスクマネジメントは何を行えばよいか。	A1-12 輸送・配送、積み込み・積み替え、輸送中の一時保管、返品等のプロセスにおける、医薬品の完全性に与える影響を考慮した事項に対してリスク分析を実施し、品質リスクマネジメント(ICH Q9)に従った手順で検討を行うことが考えられる。

## 第2章 職員

【項目】	質問案	回答案
2.2.一般	GDP2-1 2.2.3に記載の重要な地位の職員とはどのような人員を指すのか。	A2-1 例えば、当該施設の責任者、保管業務、輸送業務、品質システムに関する業務等、本ガイドラインに規定された業務の各責任者を指す。
2.3.責任者の任命	GDP2-2 責任者に求められる能力及び経験、必要な教育訓練について、具体的に示してほしい。また、責任者の資格要件はどのようなものか。	A2-2 責任者の資格要件について、本ガイドラインは自主基準であることから、卸売販売業者等が、当該の責任者の責務や業務内容を勘案して、適切に資格要件を定め、その達成に必要な教育訓練を実施することが必要である。

	GDP2-3 2.3.1 項には、GDP 遵守のための責任者は、「GDP に関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。」とあるが、適切な能力とは、具体的にどのような能力が求められるのか。	A2-3 2.3.5 項には、12 項目の責任者の責務が示されており、これらの責務を遂行、または管理監督するための能力を備えていることが必要である。
	GDP2-4 卸売販売業における医薬品営業所管理者（管理薬剤師）が GDP ガイドラインにおける責任者を兼任することは可能か。	A2-4 可能である
	GDP2-5 GDP に関連する外部委託業者と取決めが必要であるか。また、各業者に対する評価表で代用することは可能か。	A2-5 外部委託業者とは GDP に関する項目を含む取決めを締結し、双方の責務を明確にすること。評価表は外部委託業者の評価には有用であるが、取決めと異なり双方の責務を含まないため、取決めの代用とはできない。
	GDP2-6 2.3.5 vi 及び 5.3.2 に「販売先が対象となる医薬品に関する業許可を得ていることを保証する」とありますが、販売先 1 軒 1 軒の許可証を確認する必要があるのか。	A2-6 偽造医薬品の流通防止の観点からも、販売先の許可証を確認する必要がある。なお、常時取引関係の場合であっても、定期的な確認が必要であるが、その確認の方法については、許可証の写しの確認以外に、業者パンフレット、ホームページの確認（業許可番号、許可有効期限等）などが考えられる。
	GDP2-7 任命された責任者の責務として、2.3.5 iv には「卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する」と記載されているが、医薬品の回収の責務は製造販売業者にあると認識してよいか。	A2-7 卸売販売業者の責務は、製造販売業の決定に協力することであり、その範疇で回収品の客先からの受領や一時的な保管、製造所への配送等の実務を行うことを想定している。
	GDP2-8 卸売販売業務を行わない製造販売業者も、GDP に関する責任者を任命する必要があるか。	A2-8 本ガイドラインにおいて製造販売業者は、医薬品の市場出荷後、薬局、医薬品販売業に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に責任を有するため、GDP に関する責任者を任命することが必要である。
	GDP2-9 本ガイドラインで規定された責任者は、全て同一の者を指すのか。	A2-9 一人で複数の責任者を兼ねることも可能であるが、企業の規模や業務の内容によっては、複数の責任者を置くこともよい。その場合、業務量等を勘案して、適切に任命すること。
2.4.教育訓練	GDP2-10 経営陣への教育について、どのレベルの経営陣が対象となるのか。	A2-10 当該業務を統括する役員等が対象となる。 一般的には、業許可の申請時に製造販売業者、卸売販売業者の業事に関する業務を行う役員として登録した者がそれにあたる。

### 第 3 章 施設及び機器

【項目】	質問案	回答案								
3.2.施設	GDP3-1 温度マッピングは、一定の大きさ以上の施設に対してのみ実施することでよいか。	A3-1 全ての保管施設に対して、温度マッピングを実施する必要がある。								
	GDP3-2 3.2.1 保管場所は全ての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気の設備を備えること。とあるが、照度や清浄度等の基準はあるのか。	A3-2 例えば、労働安全衛生規則 604 条では、作業の区分に応じて、照度が以下のように定められている。 一方、JIS Z9110 では事務所の照度基準示されており、その中で倉庫については 150～300 ルクスが必要とされている。 <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>作業の区分</th> <th>基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精密な作業</td> <td>300ルクス以上</td> </tr> <tr> <td>普通の作業</td> <td>150ルクス以上</td> </tr> <tr> <td>粗な作業</td> <td>70ルクス以上</td> </tr> </tbody> </table> 清浄度については、保管品の汚染を防ぎ、作業に差し障りのない作業環境が必要である。	作業の区分	基準	精密な作業	300ルクス以上	普通の作業	150ルクス以上	粗な作業	70ルクス以上
	作業の区分	基準								
精密な作業	300ルクス以上									
普通の作業	150ルクス以上									
粗な作業	70ルクス以上									
GDP3-3 3.2.4 の適切なセキュリティレベルはどのような基準で設定すべきか示してほしい。	A3-3 セキュリティ管理には、入退室の記録、施錠管理、ID、パスワード管理や ID カード、指紋や静脈などの生体認証、更には監視カメラの設置やセキュリティ会社への委託等が挙げられる。 取り扱う製品の構成や当該の事業所で実施すべき業務等についてのリスク評価の結果として、適切なセキュリティレベルを定めることが好ましい。 なお、3.2.4 において求められる処分保留の製品、出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品等のセキュリティ管理は、隔離保管及び施錠ができる場所を確保し、表示を行うことが必要である。									

3.3.温度及び環境管理	GDP3-4 具体的なマッピングのポイント、温度データの取得間隔(時間)などの具体例を示してほしい。	A3-4 具体的に温度マッピングの方法としては、“Temperature mapping of storage areas, Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011”WHO Technical Report Series, No 992, Annex 5, Supplement 8 等が参考になる。
	GDP3-5 医薬品を保管する環境管理として温度と湿度があるが、今後湿度のモニタリングやコントロールを求められる可能性はあるのか。	A3-5 本ガイドラインでは、医薬品を保管する環境で考慮すべき因子として湿度の管理が記載されている。湿度についてはコントロールまでは求められないものの、保存される医薬品の品質特性や包装形態等を考慮し、必要に応じてモニタリングを行うことが望ましいと考えられる。
3.4.機器	GDP3-6 3.4.2 項に「校正は、国家計量標準でトレースできるものであること」とあるが、どのような機器が対象となるか。	A3-6 本項で示される校正対象となる機器には温度計等が挙げられる。
	GDP3-7 3.4.3 警報システム設置は、室温で保管する医薬品のみを扱う場合も必要か。	A3-7 室温保管の医薬品であっても、適切に保管することが求められている。それを踏まえ、警報システム設置の必要性については卸売販売業者等がリスク評価の結果として判断すべき事項と考えられる。
3.5.コンピュータ化システム	GDP3-8 既に使用しているコンピュータ化システムについてはどのように検証するのか？	A3-8 過去の導入時のシステムテストの記録が入手可能であり、その記録からシステムテストが適切に実施されていることが確認可能であって、また、日常点検や保守点検の記録から、継続的かつ適切に稼働していることが確認できるのであれば、これらのレビューの結果にもとづき、評価することも可能と考えられる。 但し、システムに大きな変更を加えた場合は、再バリデーションが必要である。
	GDP3-9 3.5.3 のシステムへの入力・変更において、変更の記録を残すことを求める必要はないか。	A3-9 変更の記録を残すことが求められる。

#### 第 4 章 文書化 Q&A なし

#### 第 5 章 業務の実施

【項目】	質問案	回答案
5.2.仕入先の適格性評価	GDP5-1 「5.2.2 項 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイドラインを遵守していることを確認する」、「5.2.3 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。」と記載されているが、全ての仕入れ先について監査等で適格性を確認する必要があるか。	A5-1 全ての入手先について、監査等で適格性を確認する必要がある。 初期評価として、実地による監査の他、他社情報やインターネット上のホームページを確認し、その後リスク評価の結果に基づいて、書面による調査、実地監査等の適切な確認方法を決定することなどが考えられる。
5.3.販売先の適格性評価	GDP5-2 販売先の許可証の写しの確認の頻度は具体的にどれくらいなのか明示してほしい。	A5-2 卸売販売業等における業許可更新のタイミングなど、定期的に確認する必要がある。その頻度についてはリスクに応じて各企業で定めることでよいと考えられる。
5.5.保管	GDP5-3「5.5.6 使用期限が近づいている医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。」とあるが、どの程度をもって使用期限が近づいたと判断するのか。	A5-3 使用期限の過ぎた医薬品が誤って使用されることのないよう、各医薬品の使用期限、自社の在庫や納入先の状況等を勘案して適切に管理する必要がある。
	GDP5-4 入荷の状況によっては使用の期限順先出し(FEFO)で判断する場合と先入れ先出し(FIFO)で判断する場合とで、出荷すべき順序が逆転する可能性があるが、どちらを優先すべきか。	A5-4 商習慣や各社の考え方に基いて適切に管理すること。

#### 第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収

##### 6.1.原則 製薬1

【項目】	質問案	回答案
6.2.苦情	GDP6-1 流通に関する苦情は、卸売販売業者がその対応業務を行うことになるのか。	A6-1 流通に起因する苦情(例えば、輸送に起因した製品の破損)については、苦情の対象となった流通を管理する卸売販売業者等が対応すべきである。

6.3.返却された医薬品	GDP6-2 販売先から返却された医薬品に関しては、5項目を満たした場合のみ販売可能とされるが、6.3.2 ii に例示された許容される期間10日以内については何か判断根拠はあるか。	A6-2 ここで示された10日は一つの例であり、許容される期間を明示したものではない。許容される期間は契約をもとに決定されるべきものである。
6.4.偽造医薬品	GDP6-3 6.4.3「流通経路において発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離し、他のすべての医薬品から離れた専用区域に保管し、適切に表示すること。」とあるが、偽造医薬品用の専用区域をあらかじめ用意すべきか。また、通常の不合格品とも区別して隔離すべきか。	A6-3 あらかじめ偽造医薬品用の専用区域を用意することまでは必要ないが、偽造医薬品が発見された場合は直ちに、隔離する必要がある。その場合、通常の不合格品とも区別・表示して隔離する必要がある。
6.5.医薬品の回収	GDP6-4 「6.5.3 必要に応じて製品回収に関する手順の有効性を評価すること。」とあるが、回収シミュレーションは医療機関を含めた全ての流通経路を対象に実施しなければならないのか。	A6-4 回収シミュレーションは回収の手順の有効性を確認するために有効である。その範囲に医療機関を含む必要があるかどうかは、その目的を達成できるかどうかで考えるべきである。

## 第7章 外部委託業務

【項目】	質問案	回答案
7.2.契約委託者	GDP7-1 「7.2 契約委託者は、必要とされる業務を適切に遂行する上での契約受託者の能力を評価し」とあるが、輸送業者及び物流倉庫業者それぞれに求められる具体的な能力とは何か。	A7-1 委託しようとする業務に関し、本ガイドラインに規定された事項を遂行する能力を指す。具体的には温度マッピングやモニタリング等の適切な温度管理や、セキュリティ管理、輸送中の温度管理、医薬品の完全性を維持するための能力等が考えられる。
7.3. 契約委託者	Q7-2 「7.3.3 当該第三者が契約委託者または契約受託者による監査を受けるまでは」とあるがこの監査には書面調査も含まれるか。	A7-2 書面調査も含まれる。

## 第8章 自己点検 Q&A なし

## 第9章 輸送

【項目】	質問案	回答案
9.1.原則	GDP9-1 輸送中の許容可能な温度を証明するために、配送毎に温度ロガーの設置が求められているか。	A9-1 その製品に求められる温度条件や製品の特性等を考慮して、リスク評価を行い、適切に判断すること。
9.2.輸送	GDP9-2 輸送時の温度逸脱が生じた場合の品質保証上の方法について示してほしい。	A9-2 科学的根拠(安定性データ等)に基づき、製品ごとに適切に設定することが求められる。
	GDP9-3 輸送を委託している場合は、手順書の作成は、卸売販売業者等が作成するのか、または委託先が作成するのか。	A9-3 委託先が作成することが原則と考える。委託元は作成された手順書の適切性を確認することが必要である。
	GDP9-4 輸送時の一時的温度上昇の発生は避けられないと考えるが、許容される範囲を示してほしい。	A9-4 一時的な温度上昇が発生した際の状況を確認し、製品の品温への影響、当該医薬品の温度安定性や、一時的温度上昇の許容度等を勘案する必要がある。製品の品質に関する情報を有しているのは製造販売業者であるので、個々の製造販売業者で製品ごとに許容範囲を設定することが望ましい。但し、輸送業者の教育訓練も確実に実施し、極力温度上昇が生じないようなオペレーションに努めることも必要である。
	GDP9-5 輸送に関して、本ガイドラインを遵守するために必要とする設備・機器について示してほしい。	A9-5 その製品の特性を考慮した温度管理に関する設備機器(例えば、温度ロガー、警報システム等)や輸送中のセキュリティ確保に関する設備等が挙げられる。
	GDP9-6 「9.2.4 流通過程に関与するすべての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。」とあるが、車の運転手順まで作成する必要はあるのか。荷台の空調や開閉の手順のみに留めてもよいのか。	A9-6 運転手順まで手順書を作成することは求めないが、運送中のトラブルにより製品の品質に影響を与えることがないよう、車両についてもバッテリーや計器類の点検など始業時点検の手順は必要と思われる。更に、製品の品質を保持するため、荷台の空調や開閉の手順、あるいは清掃等に関して手順書の作成も必要である。
GDP9-7 輸送中の温度管理などは卸売販売業者等と輸送業者のいずれ	A9-7 最終責任は卸売販売業者等にあるが、温度逸脱など輸送中の不具合につい	

	が主体的に実施し、責任を持つと理解すればよいか。	ては、品質取決めによって、卸売販売業者等と輸送業者それぞれの責任を規定しておく必要がある。
9.3.容器、包装及びラベル表示	GDP9-8 「出荷元が識別できるようにすること」とは、住所の表記を含むのか。	A9-8 出荷元の名称だけで識別できるのであれば、必ずしも住所の表記が求められるわけではない。

## 【2019年2月25日～28日 中国GSP関連北京視察スケジュール】

日付	時間	内容
2月25日 (月)	09:05～12:20	羽田空港→北京空港 (JL21)
	09:05～12:15	羽田空港→北京空港 (NH961)
	13:00～14:00	空港→ホテル
	14:30～17:30	市内薬局販売状況視察 (2ヵ所)
2月26日 (火)	09:00～12:00	北京医院薬局見学 (王子毅13810993139) 北京市東城区東单大華路1号
	12:30～13:30	昼食
	14:00～17:00	中国医薬品進出口商会&CFDA&企業代表との意見交換 ADD: 北京市东城区朝阳门内大街南竹杆胡同6号(北京INN大厦3号楼)11-12层
		14:00～14:30 孟副会長より挨拶 14:30～15:00 中国GSP状況紹介 15:00～15:30 日本GSP状況紹介 15:30～17:00 交流
2月27日 (水)	09:00～12:00	北京九州通医薬有限公司 ADD: 北京市大興区大興經濟開發区広平大街9号
	12:30～13:30	昼食
	13:30～17:30	北京科園信海医薬經營有限公司との交流 付閃雷13601005332 ADD: 北京市豊台区南四環西路186号四区1号楼8-9層
		13:30～14:00 会社見学 14:00～15:00 交流 15:00～16:00 会社～物流センター 16:00～17:00 物流センター見学
2月28日 (木)	08:30～12:30	視察結果整理・予備
	12:30～13:30	昼食→北京空港
	15:15～19:35	北京空港→羽田空港 (NH962)
	16:40～21:00	北京空港→羽田空港 (JL22)

# 厚生労働行政推進調査事業成果報告会

## 厚生労働行政推進調査事業成果報告会 「GMP、QMS 及びGCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」 分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究」（GDP研究班）

- 1 日時  
1月18日（金）13：00～16：25（受付 12：30-13：00）
- 2 場所  
「きゅりあん（品川区立総合区民会館）」1F小ホール  
東京都品川区東大井5-18-1  
<http://www.shinagawa-culture.or.jp/hp/page000000300/hpg000000268.htm>（外部サイト）
- 3 内容  
国際調和に立ち、日本の法令等を踏まえた「医薬品流通にかかるガイドライン（GDPガイドライン）」について、経緯、内容、疑問点などの調査研究成果を報告する
- 4 参加費  
無料
- 5 申し込み方法  
事前申し込み  
PRAISE-NET (<https://www.praise-net.jp>（外部サイト）)の「講演会等受付システム」によりお申し込みください。  
定員（250名）になりましたら受付を終了いたします。なお、お申込は各社1名までとさせていただきます。  
PRAISE-NETの受講票を、会場受付に御提出ください（お忘れの場合は名刺を申し受けます）。
- 6 当日スケジュール

時間	テーマ	講師
12:30～13:00	参加者受付	
13:00～13:05	開会挨拶	厚生労働省 医薬・生活衛生局 総務課 薬事企画官 安川孝志
13:05～13:10	開会挨拶	「GMP、QMS 及びGCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」研究代表者 医薬品医療機器総合機構 審議役（品質管理担当） 櫻井信豪



13:10~13:25	医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン検討の経緯	厚生労働省 医薬・生活衛生局 総務課 主査 小澤 裕
13:25~13:45	GDPガイドライン国際動向と日本の実施状況調査結果	分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究」分担研究者 金沢大学医薬保健学総合研究科 特任教授 木村和子
13:45~14:15	医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン概要と解説（1）	医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班
14:15~14:45	医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン解説（2）	医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班
14:45~15:05	休憩	
15:05~15:35	医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン解説（3）	医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班
15:35~16:25	医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインに対する質疑応答	医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班

## 7 資料

平成31年1月11日（金）頃までに本ページに順次掲載しますのでダウンロードして準備ください。

当日、会場での資料配付はありません。

	<a href="#">医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン</a>
1	<a href="#">医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン検討の経緯</a>
2	<a href="#">GDPガイドライン国際動向と日本の実施状況調査結果</a>
3	<a href="#">医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン概要と解説（1）</a>
4	<a href="#">医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン解説（2）</a>
5	<a href="#">医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン解説（3）</a>
6	<a href="#">医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインに対する質疑応答</a>

### お問い合わせ先

金沢大学医薬保健学総合研究科メディ-クウォリティ・セキュリティ講座

電話番号 076-234-4402（水曜日を除く平日10:00~15:00）

メールアドレス [byotais@p.kanazawa-u.ac.jp](mailto:byotais@p.kanazawa-u.ac.jp)



PDFファイルを見るためには、[Adobe Reader](#)というソフトが必要です。[Adobe Readerは無料で配布されていますので、こちらからダウンロードしてください。](#)

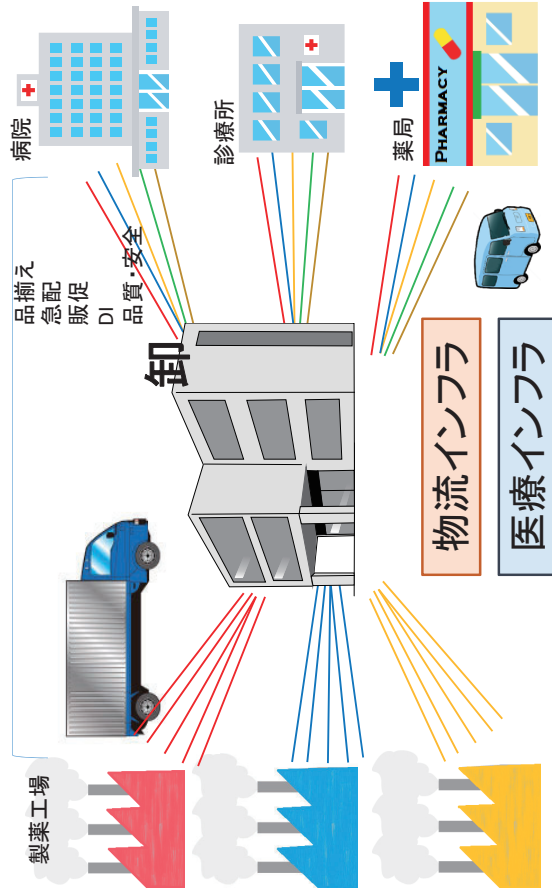
## 医薬品の適正流通ガイドラインの国際動向と日本の 実施状況調査結果

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業  
 GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究  
 分担研究 医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究 分担研究者 木村和子 薬学博士  
 金沢大学 医薬保健学総合研究科 メディセキエリテイ クワホリテイ講座 特任教授  
 (一社) 医薬品セキエリテイ研究会 代表理事

金沢大学 木村和子 1

### 医療を支える流通

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日



金沢大学 木村和子 3

## 研究班による医薬品の適正流通 (GDP) ガイドラインの本質

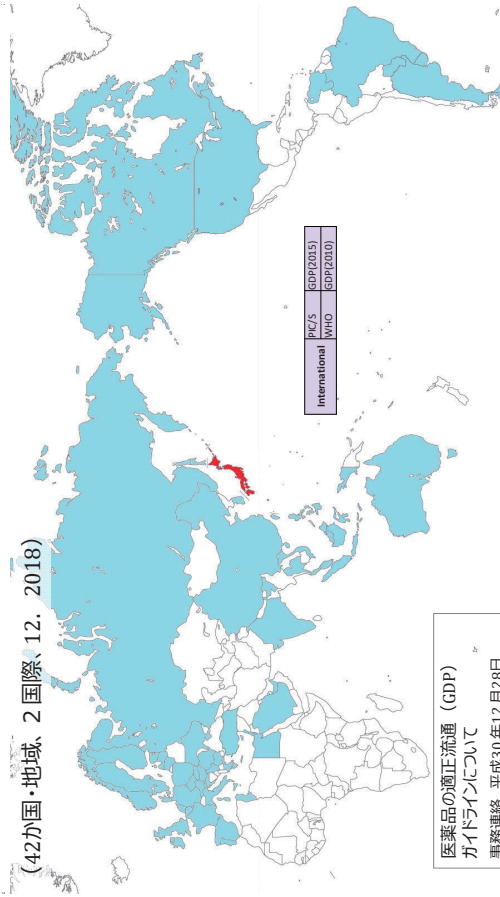
- ・医薬品の完全性が保持されるための手法を定めるもの
- ・偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手法を定めるもの
- ・卸売販売業者等が自社で規則を作るための根拠
- ・日本の法令を反映したもの

金沢大学 木村 和子 2

## 世界のGDPガイドライン導入状況

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

(42か国・地域、2 国際、12. 2018)



医薬品の適正流通 (GDP) ガイドラインについて

事務連絡 平成30年12月28日  
 都道府県等衛生主官部(局)宛  
 厚生労働省医薬・生活衛生局総務課、監視指導・麻薬対策課発出

日本製薬団体連合会品質委員会 常任委員 松本 欣也氏のご好意によるデータ作成

金沢大学 木村 和子 4

# 主要国・地域のGDP

作成者	タイトル(年)	拘束力
EU	Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use	有
PIC/S	PIC/S Guide to Good Distribution Practice for Medicinal Products (2014)	無
米国	<ul style="list-style-type: none"> <li>USP(1079) Good Storage and Distribution Practices for Drug Products (2015)</li> <li>Drug Supply Chain Security Act (2013)/ 21CFR Part 205</li> <li>GL State Licensing of Wholesale Rx Distributors (2008 revised in 2015)/ sec.205 Third-Party Logistic Providers</li> </ul>	有
WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>WHO Guide to Good Storage Practices for pharmaceuticals (2010)</li> <li>WHO Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products(2011)/Temperature mapping of storage areas (2015)</li> </ul>	無
日本	医薬品適正流通ガイドライン(2018)	無

# 研究班による医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン 目次

- ・緒言
- ・目的
- ・適用範囲
- ・第1章 品質マネジメント
  - 1.1 原則
  - 1.2 品質システム
  - 1.3 外部委託業務の管理
  - 1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング
- ・第2章 職員
  - 2.1 原則
  - 2.2 一般
  - 2.3 責任者の任命
  - 2.4 教育訓練
  - 2.5 衛生
- ・第3章 施設及び機器
  - 3.1 原則
  - 3.2 施設
  - 3.3 温度及び環境管理
  - 3.4 機器
  - 3.5 コンピュータ化システム
  - 3.6 適格性評価及びバリデーション
- ・第4章 文書化
  - 4.1 原則
  - 4.2 一般
- ・第5章 業務の実施 (オペレーション)
  - 5.1 原則
  - 5.2 仕入先の適格性評価
  - 5.3 販売先の適格性評価
  - 5.4 医薬品の受領
  - 5.5 保管
  - 5.6 使用の期限が過ぎた製品の廃棄
  - 5.7 リターン
  - 5.8 供給
- ・第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収
  - 6.1 原則
  - 6.2 苦情及び品質情報
  - 6.3 返却された医薬品
  - 6.4 偽造医薬品
  - 6.5 医薬品の回収
- ・第7章 外部委託業務
  - 7.1 原則
  - 7.2 契約委託者
  - 7.3 契約受託者
- ・第8章 自己点検
  - 8.1 原則
  - 8.2 自己点検
- ・第9章 輸送
  - 9.1 原則
  - 9.2 輸送
  - 9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示
  - 9.4 特別な条件が必要とされる製品
- ・用語集

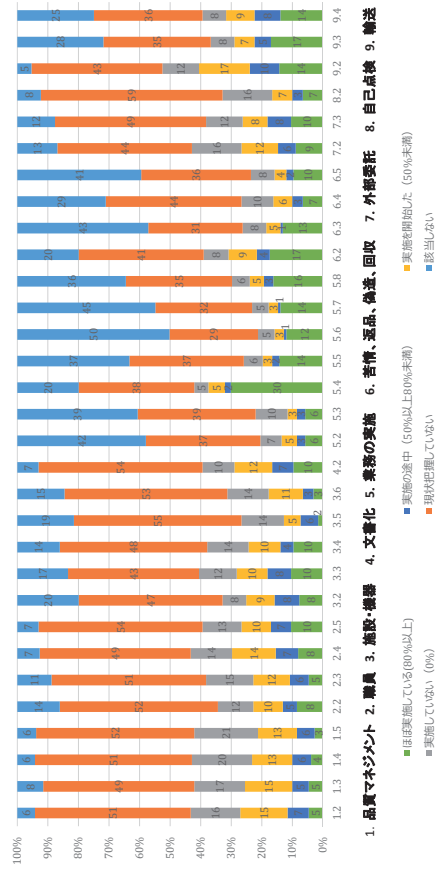
出典：事務連絡 平成30年12月28日  
 薬事院医薬情報部(薬)系  
 医薬品の適正流通 (GDP) ガイドラインについて  
 医薬品の適正流通 (GDP) ガイドラインについて

# GDP研究班の活動経緯

年度	研究開発	研究班ガイドライン	普及啓発
H28	<ul style="list-style-type: none"> <li>PIC/S GDPガイドライン日本語訳案の作成</li> <li>EMA, EFPIA, GIRPとの質疑応答</li> <li>欧州の3PL、卸、製薬企業の視察</li> </ul>	GDPガイドライン素案の作成	・オンデマンド
H29	国内卸売販売業物流施設の視察	GDPガイドライン素案の実施状況調査 GDPガイドライン素案への意見・提案募集	・同上
H30	・質疑応答集	GDPガイドライン完成	<ul style="list-style-type: none"> <li>日薬連GDP説明会</li> <li>厚生労働行政推進調査事業成果報告会</li> </ul>
H31	・技術情報の提供		・説明会、ワークショップ

金沢大学 木村和子

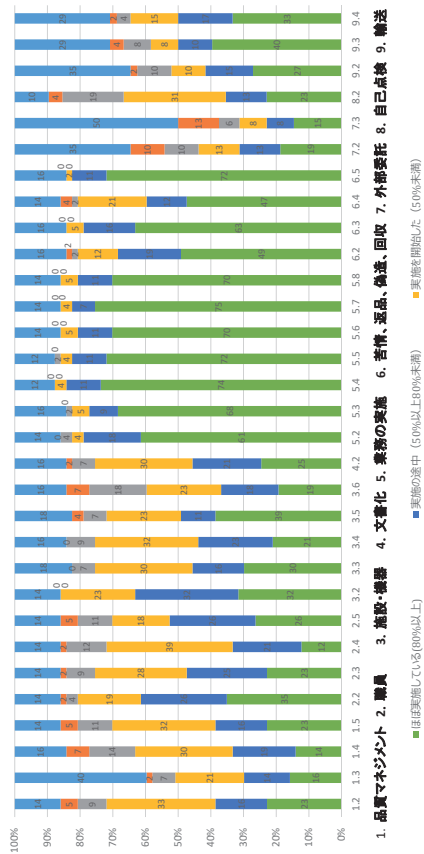
# 製造販売業者の最も平均的輸送業者のGDPガイドライン素案 (2016) の実施状況(n=259)



平成29年度厚生労働行政推進調査事業補助金  
 GMP、ONS及びGDPのガイドラインの国際適合性に関する研究より分掲研究報告書  
 医薬品流通にかかわるガイドラインの国際適合性に関する研究 図1-12

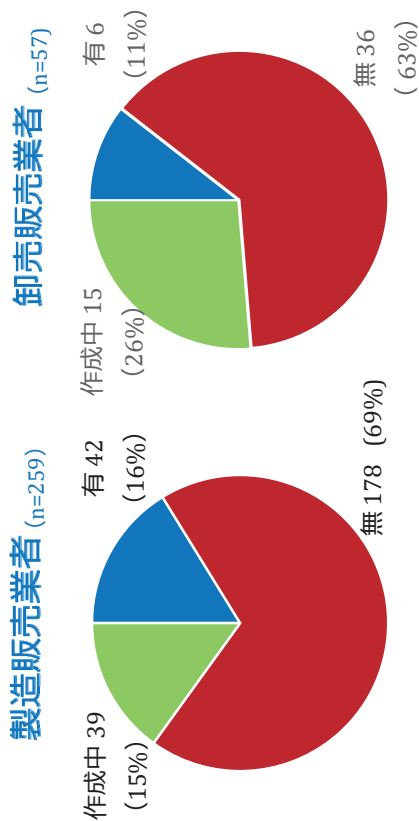
金沢大学 木村 和子

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日  
**卸売販売業者の最も平均的な物流倉庫業者のGDPガイドライン素案  
 (2016)の実施状況(n=57ただし、7.2-9.4はn=48)**



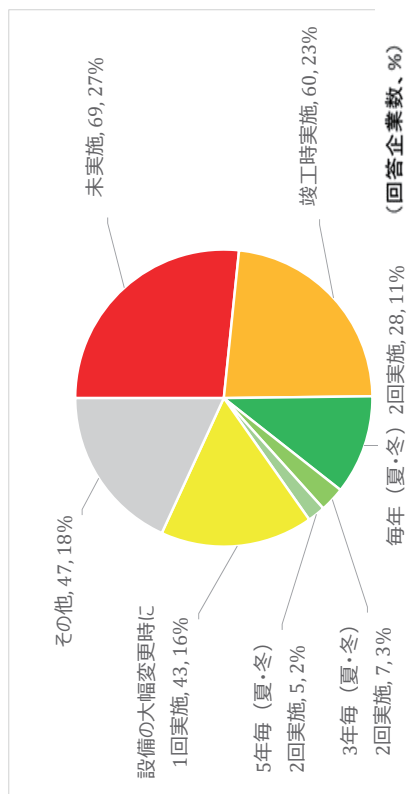
平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
 GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究より分担研究報告書  
 医薬品流通にかかわるガイドラインの国際統合化に関する研究 図2-6 金沢大学 木村 和子

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日  
**GDPガイドライン・手順書等作成状況**



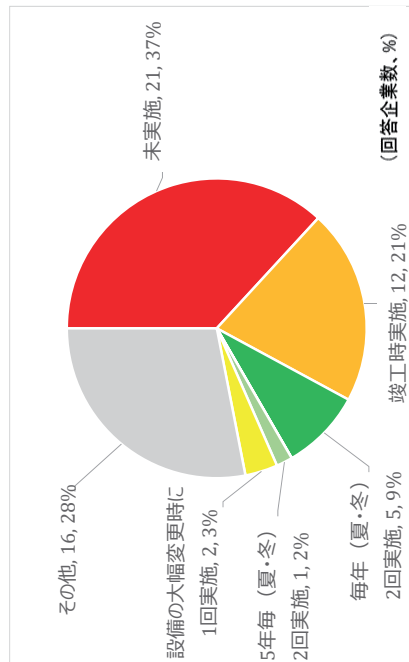
平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
 GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究より分担研究報告書  
 医薬品流通にかかわるガイドラインの国際統合化に関する研究 図1-10-1 及び 図2-5-1

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日  
**製造販売業者保管場所温度マッピング実施頻度 (n=259)**



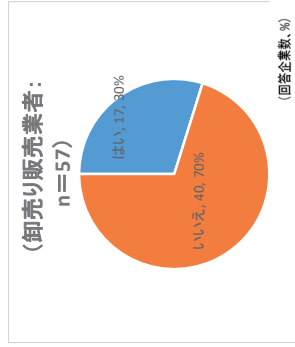
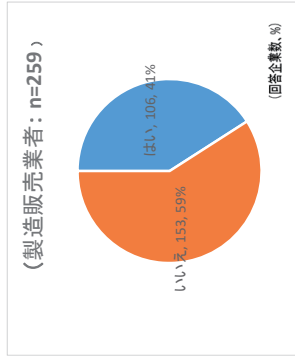
平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
 GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究より分担研究報告書  
 医薬品流通にかかわるガイドラインの国際統合化に関する研究 図1-16

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日  
**卸売販売業者保管場所温度マッピング実施頻度 (n=57)**



平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
 GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究より分担研究報告書  
 医薬品流通にかかわるガイドラインの国際統合化に関する研究 図2-10

## 専用温調車の使用 コールドチェーン品



- 平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
- GMP、QMS 及びGCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究より分相研究報告書
- 医薬品流通にかかるガイドラインの国際適合性に関する研究 **図1-18** 及び **図2-12**

金沢大学 木村和子

13

## 【結論】

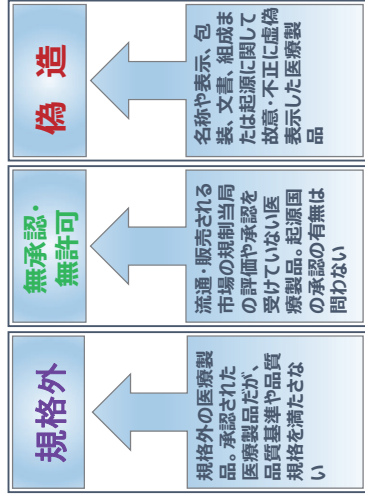
研究班によるGDPガイドラインについて関係業界の理解を深め、目標として頂くよう、普及啓発を図りたい

御清聴ありがとうございました。

金沢大学 木村和子

15

## WHOが使用する偽造薬定義



WHMISSEFP(Gcounterfeitand/spurious/falselylabelled/falsified/counterfeit)に代わり、substandard及びfalsifiedを承認した。

出典：WHA70(21) Agenda Item 13.6 31 May 2017 私訳

金沢大学 木村和子

14

## 医薬品の適正流通(GDP)ガイドライン概要

□ 医薬品流通にかかわるガイドラインの国際整合性の観点から、厚生労働行政推進調査事業「GMP、QMS 及びGCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」分担研究「医薬品流通にかかわるガイドラインの国際整合性に関する研究」(GDP研究班)において、PIC/S GDPガイドラインをベースに、国内のGDP関連業務の実施状況や偽造医薬品の混入防止や品質の疑わしい医薬品の検知体制等を考慮に入れ、ガイドラインを整備した。

## 医薬品の適正流通(GDP)ガイドライン概要と解説 (1)

### GDP研究班

## PIC/S GDPガイドラインとの構成比較

(PIC/S GDPガイドライン)	(日本版 GDPガイドライン)
緒言	緒言
目的	目的
適用範囲	適用範囲
第1章 品質マネジメント	第1章 品質マネジメント
第2章 職員	第2章 職員
第3章 設備及び機器	第3章 設備及び機器
第4章 文書化	第4章 文書化
第5章 業務の実施	第5章 業務の実施
第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収	第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収
第7章 外部委託業務	第7章 外部委託業務
第8章 自己点検	第8章 自己点検
第9章 輸送	第9章 輸送

両者の構成は同じだが、適用範囲が異なる

## 適用の範囲の比較

(適用範囲)	(PIC/S GDPガイドライン)	(日本版 GDPガイドライン)
本ガイドラインは <u>医薬品の市場出荷後</u> 、薬局、医薬品販売業者、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に適用する。	本ガイドラインは <u>医薬品の市場出荷後</u> 、薬局、医薬品販売業者、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に適用する。	本ガイドラインは <u>医薬品の市場出荷後</u> 、薬局、医薬品販売業者、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に適用する。
	第5章 業務の実施	第5章 業務の実施
	5.1 原則	5.1 原則
	5.2 仕入先の適確性評価	5.2 仕入先の適確性評価
	5.3 販売先の適確性評価	5.3 販売先の適確性評価
	5.4 医薬品の受領	5.4 医薬品の受領
	5.5 保管	5.5 保管
	5.6 使用期限／保存期限が過ぎた製品の廃棄	5.6 使用期限／保存期限が過ぎた製品の廃棄
	5.7 ピッキング	5.7 ピッキング
	5.8 供給	5.8 供給

「市場出荷後」が適用範囲なので省略された

# 解説(1)説明内容

緒言

目的

適用範囲

第1章 品質マネジメント

第2章 職員

第3章 施設及び機器

## 緒言

市場出荷後の医薬品の薬局、医薬品販売業者や医療機関などに  
対する卸売販売は、医薬品の仕入、保管及び供給等の流通経路  
全般を担う重要な業務である。今日の医薬品の流通経路はま  
ます複雑になり、多くの人々が関与するようになってきた。

医薬品の適正流通(GDP)ガイドライン(以下:本ガイドライン)は、  
**卸売販売業者及び製造販売業者(以下:卸売販売業者等)**の業  
務を支援し、本ガイドラインを遵守することにより、流通経路の管  
理が保証され、その結果、**医薬品の完全性**が保持されるための  
手法を定めるものである。さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ  
流入するのを防止するための適切な手法を定めるものである。  
さらに、**偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するた  
めの適切な手法を定めるものである。**

**医薬品の完全性(用語の解説)**

「医薬品が製造販売承認に基づき製造され、市場出荷された  
状態を維持し、品質の劣化、改ざん、破壊されないことという」  
(Q&A GDP0-2)

5

## 目的

高水準の品質保証の維持と医薬品の流通過程での完全性を保  
証するため、卸売販売業者等の業務の画一性を推進し、医薬品  
取引における障害を更に除くため参考となる手法として、**医薬品  
の適正流通(GDP)**本ガイドラインを作成した。

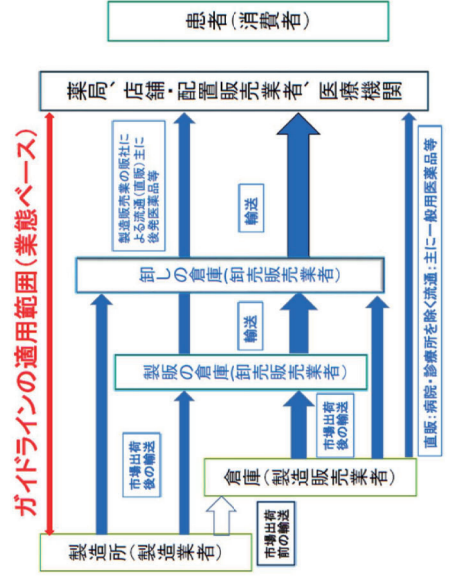
本ガイドラインは、卸売販売業者等がそれぞれのニーズに合わ  
せた規則を作るための根拠としても利用することも意図している。  
本ガイドラインに規定した方法以外で、この原則を達成できる方  
法は受け入れられる。

本ガイドラインは厚生労働科学研究 厚生労働行政推進調査事業 GDP研  
究班の成果として、医薬品の適正流通について、卸売販売業者等の自主  
的な取組を促すために示されたもので、**GQPやGMP省令等のような拘束  
力のあるものではない。**(Q&A GDP1-1)

7

## 適用範囲

本ガイドラインは**医薬品の市場出荷後、薬局、医薬品販売業者、  
医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務に適  
用する。**



8

## 1.1 原則

### 第1章品質マネジメント

- 1.1 原則
- 1.2 品質システム
- 1.3 外部委託業務の管理
- 1.4 マネージメントレビュー及びモニタリング
- 1.5 品質リスクマネジメント

卸売販売業者等は、その業務に関連する責任、プロセス及びリスクマネジメントの原則を定めた**品質システム**を維持すること。卸売販売業者等は、全ての流通業務の手順を明確に定義し、系統的にレビューすること。流通過程における全ての重大なステップ及び重要な変更を正当化し、必要に応じてバリデートすること。

卸売販売業者等の**当該組織**の経営陣は、品質システムに対する責任を持ち、リーダーシップと積極的な参画が求められ、職員はそれぞれの役割を果たすこと。

第1章 品質マネジメントを実践するには平成22年2月19日付け「医薬品品質システムに関するガイドラインについて (ICH Q10 医薬品品質システム)」を理解する必要がある <http://www.pmda.go.jp/files/000156141.pdf>

9

10

## 1.2. 品質システム(1)

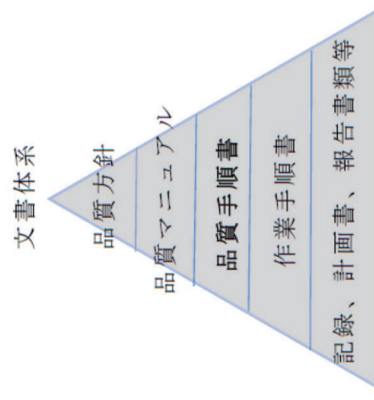
- 1.2.1 品質を管理するシステムは、当該組織の構成、手順、プロセス、資源を包含し、輸送される製品に関わる完全性を維持し、輸送中や保管中に正規流通経路の範囲にあることを保証するために必要な活動に係る業務を含むこと。
- 1.2.2 品質システムを文書化し、その有効性を監視すること。品質システムに関連するすべての業務を定義し、文書化すること。**品質マニュアル**を含む階層化された**文書体系**を確立すること。

品質マニュアルの中には医薬品品質システムの記述を含まなければならない。それらの記述には以下のことを含まなければならない：

- (1) 品質方針
- (2) 品質システムの適用範囲
- (3) 品質システムにおける経営陣の責任。
- (4) 品質システム

## GDP・品質関連手順書(補足)

1. 文書管理手順書
2. 変更管理手順書
3. 逸脱管理手順書
4. 苦情処理、返品、偽造品、回収手順書
5. 是正措置及び予防措置(CAPA)手順書
6. 自己点検手順書
7. 教育訓練手順書
8. 衛生管理手順書
9. 製品品質の照査手順
10. 品質マネジメントレビュー実施手順書
11. 業務委託先管理手順書
12. 施設・設備管理手順書
13. 入出庫・保管業務手順書
14. 庫内温度管理手順書
15. 運送管理手順書
16. 管理薬剤師業務手順書 等



GMPやGQPで同様の手順書を既に作成している場合は、その手順書をGDPに準用することができる。

11



## 1.2. 品質システム(1)

- 1.2.3 卸売販売業者等の**経営陣**は、品質システムが履行され、維持されることを確実に保証するための明確に規定された権限及び責任を有する者を任命すること。
- 1.2.4 卸売販売業者等の経営陣は、品質システムのすべての分野において、適格性のある職員、並びに適切で十分な建物、施設及び機器の面で、十分なリソースが充てられることを確実に保証すること。
- 1.2.5 品質システムの構築または修正の際には、卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること。

経営陣は2階層に分類できる。経営資源を配分するのは上級経営陣、方針を現場に伝達・理解させるのは経営陣と仮定すると  
 上級経営陣：社長、流通本部長等  
 経営陣：物流部長、物流センター長等のイメージとなる。

## 1.2. 品質システム(2)

- 1.2.6 変更管理システムを整備すること。  
 このシステムには品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、バランスの取れた有効なものとすること。
- 1.2.7 品質システムは、以下を保証すること。
- i. 医薬品はGDPの要求事項に適合するよう仕入、保管、供給すること
  - ii. 卸売販売業者等の経営陣の責任が明確に規定されていること
  - iii. 製品は、速やかに正当な受領者へ納入されること
  - iv. 記録が(作業と)同時に作成されていること
  - v. あらかじめ定められた手順からの逸脱は記録され、調査されていること
  - vi. 品質リスクマネジメントの原則に従い、逸脱を適切に是正し、予防するため、適切な**是正措置及び予防措置(Corrective Action and Preventive Action 以下:CAPA)**が講じられていること

14

## 品質システムサポートツール(補足)

- 平成29年7月7日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」
  - 品質リスクマネジメント概念図
  - 品質マニュアル
  - 品質リスクマネジメント手順書
  - 品質マネジメントレビュー手順書
  - リスクアセスメントシート

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

15

## 1.3. 外部委託業務の管理

卸売販売業者等の品質システムの範囲は、医薬品の仕入、保管及び輸送供給に関連する全ての外部委託した業務の管理とレビューにも適用すること。

このようなプロセスには品質リスクマネジメントを取り入れ、更に以下を含めること。

- i. 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価、並びに文書化と保管、必要な場合、販売業許可状況の確認

GDPに関する監査を定期的実施する必要がある。監査の頻度は初回監査結果からリスクに応じて1-3年/回に設定すること

- ii. 関係業者・団体の品質関連業務に対する責任者及び情報伝達等の取決め

GDP項目を含む品質に関する取決め(契約)を締結すること

- iii. 契約受託者の業務のモニタリングとレビュー、並びに定期的な、要求改善事項の確認と実施

16

## 1.4. マネジメントレビュー及びモニタリング

1.4.1 卸売販売業者等の経営陣は、**定期的な品質システムレビュー**に関する正式なプロセスを定めること。レビューには以下を含めること。

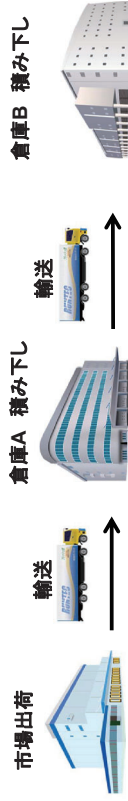
- i. 品質システムの目標達成状況の評価
  - ii. 例えば、苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、プロセスの変更等、品質システムにおけるプロセスの有効性モニターに用いることができる**KPI(重要業績評価指標)**の評価、外部委託した業務に関するファイナドバック、リスク評価、内部監査を含む自己評価プロセス、販売先からの監査並びに当局による検査
  - iii. 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある新たな規制、ガイダンス、及び品質情報
  - iv. 品質システムを向上させる可能性のある技術革新
  - v. ビジネスの環境及び目的の変化
- 1.4.2 品質システムの各マネジメントレビューの結果を適時記録し、効率的に内部に伝達すること。

GDPに関連するKPIを設定し、定期的に品質マネジメントレビューを実施し、年度毎に上級経営陣に報告することが望ましい

## GDP関連品質マネジメントレビュー(KPI:補足)

分類	指標	計算式	年度目標		年度実績		上期実績	下期実績
			数値	単位	数値	単位		
安全	人身事故(倉庫)	—	0	件		件		
	人身事故(輸送)	—	0	件		件		
倉庫内品質	指定温度逸脱	—	0	件		件		
	破損	箱数/入出庫箱数	10	ppm		ppm		
	誤出荷	—	0	件		件		
	紛失	—	0	件		件		
	納期遅延	—	0	件		件		
輸送時品質	在庫(棚卸)差異	—	0	件		円		
	指定温度逸脱	—	0	件		件		
	破損	箱数/入出庫箱数	10	ppm		ppm		
	誤出荷	—	0	件		件		
	紛失	—	0	件		件		
苦情	納期遅延	—	0	件		件		
	受注クレーム	—	0	件		件		
	物流クレーム	—	0	件		件		
事務品質	受注事務ミス	—	0	件		件		
	物流事務ミス	—	0	件		件		
衛生	捕虫数(倉庫)	—	0	匹		匹		

## 流通経路のリスク評価例(プロセス分析:補足)



No.	工程	業務内容	該当者	平均時間
1	工場出荷	出荷準備 トラック温度設定 積み込み 伝票照合	倉庫作業者 運転手	1時間
2	陸送		運転手	5時間
3	倉庫A 積み下し	荷下し 伝票照合 温度データ印刷 積み込み準備 積み込み トラック温度設定 積み込み 伝票照合	倉庫作業者 運転手	1時間
4	陸送		運転手	2時間
5	倉庫B 荷下し	荷下し 伝票照合 温度データ印刷	倉庫作業者 運転手	5時間

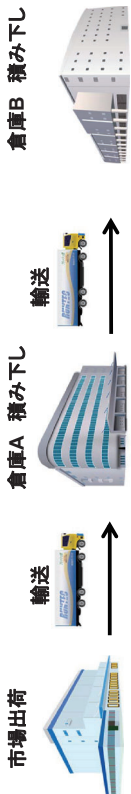
## 1.5. 品質リスクマネジメント

1.5.1 **品質リスクマネジメント**は、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューの系統的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。

1.5.2 **品質リスクマネジメント**では、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。取組み内容、正式な手順及びプロセスの文書化レベルは、リスクレベルに見合っていること。

品質リスクマネジメントを実践するには平成18年9月1日付け「品質リスクマネジメントに関するガイドライン (ICH Q9 品質リスクマネジメント)」を理解する必要がある <https://www.pmda.go.jp/files/000155974.pdf>

## 流通経路のリスク評価 (FMEA 分析: 補足)



工程	リスク	潜在リスク	影響	予防対策	手順書	重要性 (1-9)	発生頻度 (1-9)	検知難易度 (1-9)	致命度 (1-9)
輸送	トラック故障 (修理不可)	故障	輸送遅延	日常点検	輸送管理手順書	3	4	3	36
	トラック故障 (修理可能)	故障	輸送不可	日常点検	輸送管理手順書	8	1	7	56
	運転手の疲労 (輸送前)	疲労・病気	輸送遅延	定期健診・連絡	衛生管理手順書	3	3	3	27
	運転手の疲労 (輸送中)	疲労・病気	輸送遅延	定期健診・連絡	衛生管理手順書	6	1	7	42
	輸送事故 (輸送遅延)	疲労・教育不足	輸送遅延	安全教育	輸送管理手順書	2	2	2	8
	輸送事故 (商品損傷)	疲労・教育不足	製品損傷	安全教育	輸送管理手順書	8	2	6	96
	輸送事故 (輸送不可)	疲労・教育不足	輸送不可	安全教育・代替え	輸送管理手順書	7	1	7	49
	道路の渋滞	—	輸送遅延	情報収集・共有	輸送管理手順書	2	2	2	8
	空調の故障 (修理不可)	故障	送附処理・廃棄	日常点検	輸送管理手順書	5	•	•	•
	空調の故障 (修理可能)	故障	送附処理・廃棄	日常点検	輸送管理手順書	9	•	•	•
輸送温度管理	温度設定ミス (100% 発覚)	うっかりミス	送附処理・廃棄	日常点検	輸送管理手順書	9	•	•	•
	温度設定ミス (100% 発覚)	うっかりミス	送附処理・廃棄	日常点検	輸送管理手順書	9	•	•	•
	温度設定ミス (100% 発覚)	うっかりミス	送附処理・廃棄	日常点検	輸送管理手順書	9	•	•	•

FMEA (Failure Mode and Effects Analysis: 故障モードとその影響解析) は、システムやプロセスの構成要素に起こりうる故障モードを予測し、考えられる原因や影響を事前に解析・評価することで設計・計画上の問題点を抽出し、事前対策の実施を通じてトラブル未然防止を図る手法です。

## 2.1. 原則

医薬品の適正な流通は、それに関わる人々に依存する。このことから、**当該卸売販売業者等が責任を有する全ての業務**について、職務を遂行できる職員を十分な人数置かなければならない。当該職員は個々の責任を明確に理解すること。また、その責務を文書化すること。

## 第2章 職員

- 2.1 原則
- 2.2 一般
- 2.3 責任者の任命
- 2.4 教育訓練
- 2.5 衛生

## 2.2. 一般

- 2.2.1 医薬品の仕入、保管及び供給業務の全ての段階について適切な数の適正な職員に従事させること。必要な職員の数は業務の量と範囲による。
- 2.2.2 卸売販売業者等の組織体制は**組織図**に記載し、**する**こと。全ての職員の役割、責任及び相互関係を明確に指定すること。

組織図に上級経営陣及び経営陣を含めると権限及び責任範囲が明確になる

- 2.2.3 卸売販売業者等は重要な地位の職員を任命し、その役割と責任を**職務記述書**に記載すること。なお、代行者を任命する場合も同様とすること。

職務記述書は各職員の職務を明記した文書。具体的な職務内容、難易度、求められるスキルや資格等を記載し、職務自体を定義するもの。

## 2.3. 責任者の任命(1)

- 2.3.1 卸売販売業者等は、本ガイドラインGDP遵守のための責任者を任命する必要がある。該当する職員は、本ガイドラインGDPに関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。**責任者は自らの業務の委任はできず、委任を委譲することはできない。**
- 2.3.2 卸売販売業者等は時間外であっても(例えば緊急及び/または回収発生時に)連絡が取れる体制を構築すること。

**自然災害を想定して、連絡手段は携帯電話だけでなくLINE等のSNSも検討すること**

- 2.3.3 責任者の職務記述書には、具体的な責務を規定すること。  
卸売販売業者等は、**任命された責任者**に対し、その業務を遂行するために必要な権限、経営資源及び責任を付与すること。
- 2.3.4 任命された責任者は、GDP業務を適切に遂行すること。

25

## 2.3. 責任者の任命(2)

- 2.3.5 任命された責任者の責務は以下に示すがこれに限定されない。
- i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する
  - ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質を保証する
  - iii. GDP本ガイドラインに関連する全ての職員に対して導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する
  - iv. 卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り切り、迅速に実施する
  - v. 関連する販売先からの苦情を適切に処理することを保証する
  - vi. 仕入先及び販売先が**対象となる医薬品に関する必要な医薬品販売業者等の業許可等を有していることを保証する**

**定期的に仕入れ先及び販売先の業許可番号と有効期限を確認すること**

## 2.3. 責任者の任命(3)

- 2.3.5 任命された責任者の責務は以下に示すがこれに限定されない。
- vii. GDP本ガイドラインに関連する可能性のある全ての外部業者等に委託する業務を確認する
  - viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要なのは正措置が講じられることを保証する
- 原則として、自己点検を行うもの自ら従事している業務に係る点検に充てべきではない**
- ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する
  - x. 返品、出荷できなくなった製品、**回収された製品または偽造医薬品の処理**を決定する

**回収された製品、偽造医薬品の処理は製造販売業者の指示に従うこと**

- xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う
- xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する

27

## 2.4. 教育訓練

- 2.4.1 医薬品の仕入、保管及び供給業務に関する全ての職員は、**GDP本ガイドライン**の要求事項に関する教育訓練を受講すること。  
職員は、各自の職務を遂行するために必要な能力及び経験を有すること。
- 2.4.2 **卸売販売業者等は職員は**、手順書に基づき、また文書化された教育訓練プログラムに従い、各自の役割に関連のある導入及び継続的教育訓練を受けさせること。任命された責任者も、定期的な教育訓練を通じて**GDP本ガイドライン**に関する能力を維持すること。
- また、卸売販売業者等の経営陣もGDP本ガイドラインに関する教育を受けらるること。**

28

## 2.4. 教育訓練

- 2.4.3 教育訓練には、製品の識別及び流通経路への**偽造医薬品の侵入防止に関する事項**も含めること。

国内の偽造医薬品情報は以下から入手できる。  
 ・あやしいヤクヅツ連絡ネット(厚生労働省)の新着情報等  
<https://www.yakubutsu.mhlw.go.jp/>

- 2.4.4 より厳格な取扱い条件が求められる製品を取扱う職員は、特別な教育訓練を受けること。そのような製品には、例えば、毒薬劇薬、放射性医薬品、乱用されるリスクのある製品(麻薬、覚せい剤原料及び向精神薬を含む)、及び温度の影響を受けやすい製品(冷蔵品等)がある。

- 2.4.5 全ての教育訓練記録を保管し、**教育訓練の効果**を**定期的に評価し記録**すること。

教育訓練の習熟度をテスト形式とし、採点すると効果の評価が容易である

## 2.5. 衛生

実施する業務に関連し、**職員の衛生に関する適切な手順**を作成し、それを遵守すること。

この手順には、健康管理、衛生管理及び必要に応じて更衣に関する事項を含むこと。

衛生管理手順書には以下のような項目を含める。

1. 構造設備の衛生管理
2. 職員の衛生管理
3. 立入り制限
4. 防虫防鼠管理
5. 排水及び廃棄物の管理
6. 生物由来医薬品等に係る製品の衛生管理基準 等

## 3.1. 原則

卸売販売業者等は、薬局等構造設備規則を遵守するとともに、医薬品の適切な保管及び流通を保証することができるように、適切かつ十分な施設、設備及び機器を保有する必要がある。

特に、施設は清潔で乾燥し、**許容可能な温度範囲**に維持すること。

施設の温度管理は保管する医薬品の貯法に従うこと。  
 通常 一般倉庫は室温(1~30℃)、保冷庫(2~8℃)管理が一般的であるが、取り扱う製剤の特性により、保管温度を配慮する必要がある。

## 第3章 施設及び機器

- 3.1原則
- 3.2施設
- 3.3温度及び環境管理
- 3.4機器
- 3.5コンピュータ化システム
- 3.6適確性評価及びバリデーション

## 3.2. 施設(1)

- 3.2.1 施設は求められる保管条件を維持するように設計するか、適していること。施設は適切に安全が確保され、構造的にも問題はなく、医薬品を安全に保管し取扱うだけの十分な広さを有すること。保管場所は全ての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気を備えること。
- 3.2.2 卸売販売業者等は、外部施設を利用する場合は文書化された取決めを締結すること。

### 1.3. 外部委託業務の管理 参照

- 3.2.3 医薬品は、他のものと区別し、~~区画された場所に保管し、立入りは権限を与えられた職員のみ~~に限定すること。貯蔵設備は、他の区域から明確に区別されていること。また、当該区域に立ち入ることができる者を特定すること。コンピュータ化システムのような物理的な区別を補完するシステムを用いる場合にも、同等のセキュリティを確保し、バリデートすること。

33

## 3.2. 施設(3)

- 3.2.7 ~~搬入~~受入れ場所及び発送場所は、気象条件の影響から医薬品を保護できること。受入れ、発送及び保管は区域あるいは作業時間等により適切に分離すること。製品の出入庫管理を維持するための手順を定めること。検品する区域を指定し、当該区域には適切な設備を備えること。

外気温の影響を低減するドックシールドや雨天時の医薬品の水濡れを防止する屋根の設置等のハード対応だけでなく、時間による作業工程の区別等のソフト対応も考慮し、製品の品質劣化、紛失等を防止すること

35

## 3.2. 施設(2)

- 3.2.4 処分保留の製品は、物理的に、又は同等の電子システムにより区別すること。物理的な隔離及び専用保管場所の必要性についてはリスクベースで評価すること。出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品は、物理的に隔離する必要がある。そのような製品が販売可能な在庫から隔離された状態で保管できるように、これらの区域には適切なセキュリティレベルを適用すること。これらの区域を明確に識別すること。

施錠し、隔離保管が出来る場所を確保し、表示を行うこと

- 3.2.5 別に規定する特別な取扱い上の指示が定められた製品の保管については、~~特に注意を払うこと。そのような製品(例えば、麻薬や向精神薬)については、関連法規により適正に保管すること。~~
- 3.2.6 放射性医薬品及び毒薬劇薬は、火災又は爆発の特別な安全上のリスクがある製品(例えば、医療用ガス、可燃性/引火性の液体及び固体)と同様、別途規定された法令により適切に保管すること。

34

## 3.2. 施設(4)

- 3.2.8 ~~限られた場所以外の区域への無許可の者の立入りを防止すること。医薬品の貯蔵設備は、当該区域に立ち入ることができる者を特定し、立入りは権限を与えられた職員のみ~~に限定し、立ち入る際の方法をあらかじめ定めておくこと。
- なお、医薬品の貯蔵設備以外の区域に立ち入る場合についても、同様の措置を講ずることが望ましい。
- 通常、防止策として、侵入者探知警報システム及び適切な入室管理を含む。外部の者が区域に立ち入る際には、原則として職員を同行させること。

入退出口はカードキーや指紋認証でアクセスを制限するとともに、主要な搬入・発送場所にはCCTVや侵入感知センサー等を設置することが望ましい。

- 3.2.9 施設及び保管設備は清潔に保ち、ごみや塵埃がないようにすること。清掃の手順書と記録を作成すること。洗浄は汚染の原因を防止するよう実施すること。

36

## 3.2. 施設(5)

3.2.10 施設は、昆虫、げっ歯類、又は他の動物の侵入を防止できるように設計し、設備を整備すること。**防虫防そ管理手順**を作成すること。適切な防虫防そ管理記録を保持すること。

虫やネズミを発生させない、侵入させない環境作りのため、管理を行う。構造設備の防虫防そに関するスケジュール、方法、結果、改善措置等を記録管理すること。外部に委託する場合は、計画書及び結果の記録を保管すること。

3.2.11 職員のための休憩・手洗い場所を保管場所から適切に分離すること。保管場所への飲食物、喫煙用品または私用の医薬品の持ち込みを禁止すること。

37

## 3.3. 温度及び環境管理

- 3.3.1 医薬品を保管する環境を管理するための適切な手順を定め、必要な機器を設置すること。考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿度、湿気度及び清潔さを含む。
- 3.3.2 保管場所の使用前に、**代表的適切な**条件下で**温度マッピング**を実施すること。温度モニタリング機器(例えばデータロガー)は、温度マッピングの結果に従って適切な場所に設置すること。リスク評価の結果に依って、若しくは設備又は温度制御装置に大きな変更が行われた場合には、温度マッピングを再度実施すること。数平方メートル程度の小規模な室温の施設では、潜在的リスク(例えば、ヒーターやエアコン)の評価を実施し、その結果に応じて温度センサーを設置すること。

温度マッピングにより保管場所の温度分布を測定し、日常の温度モニタリングを行うためのワークスペースポイント(ホット・コールドポイント)を決定する。通常、夏季のホットポイントや冬季のコールドポイントを温度モニタリング位置とすることが多い。

## 温度マッピングの実施(参考)

医薬品倉庫の温度マッピングを実施する場合、管理温度幅、容積点、棚やラックの有無や配置、製品の特性、空調機や空調制御用センサの位置、人の出入りの頻度、ドアや窓の数や位置、季節や外気温に対する影響度などを考慮する必要がある。実際に倉庫の温度マッピングを実施する際には次の点を考慮する必要がある。

- 計測点の位置と箇所数(間隔、高さ)
- 計測期間、計測周期
- 計測方法(通常運転、停電時運転、ドア開放、非常時運転)
- 計測時期(夏季、冬季)
- 計測機器の種類(熱電対、データロガー等)

温度マッピングはほとんどの場合、倉庫バリデーションの一部として実施するので、温度マッピングもバリデーション手法に則り計画書の作成→実施→報告書作成→承認という手続きが必要。

39

## 温度マッピングに関する規定(参考)

- 「〈USP36 1079〉Good Storage And Distribution Practices For Drug Products」  
米国薬局方協会(United States Pharmacopeial Convention、USPC)が発行。施設、専用コンテナ/車両をマッピングする際に考慮すべき要因について記載されている。
- 「Temperature mapping of storage areas」  
Technical supplement to WHO Technical Report Series, No.961, 2011  
第2章ガイダンス(Guidance)の2.2 マッピング・プロトコル(The mapping protocol)にはマッピングに関する項目が記載されている。

## 3.4. 機器

- 3.4.1 医薬品の保管及び流通に影響を及ぼす全ての機器は、それぞれの目的に応じた基準で設計、設置、保守及び洗浄を行うこと。
- 3.4.2 医薬品が保管される環境の制御又はモニタリングに使用される機器は、**リスク及び要求精度に基づき定められた間隔で校正**すること。校正は、国家計量標準でトレーサブルできるものであること。

倉庫内の温度を制御・モニタリングする温度センサー等は定期的に校正すること。

- 3.4.3 あらかじめ定められた保管条件からの逸脱が発生した際に警告を発する適切な警報システムを備えること。警報のレベルを適切に設定し、適切な機能性を確保するため、警報は定期的に点検すること。
- 3.4.4 医薬品の完全性が損なわれない方法で、機器の修理、保守及び校正を実施すること。機器故障時に医薬品の完全性が維持されることを保証する手順書を備えること。
- 3.4.5 主要機器の修理、保守及び校正業務の適切な記録を作成し、結果を保管すること。**主要機器には、例えば保冷庫、侵入者探知警報システム、入退室管理システム、冷蔵庫、温度計又はその他の温度記録装置、空調設備及び後続の流通経路と連動して使用される機器が含まれる。**<sup>41</sup>

## 3.5. コンピュータ化システム(1)

- 3.5.1 コンピュータ化システムの使用を開始する前に、適切なバリデーションまたはベリファイケーションにより、当該システムによって正確に、一貫性及び再現性をもって、求められる結果が得られることを示すこと。
- 3.5.2 文書による詳細なシステムの記述(必要に応じて図を含む)を利用可能とすること。記述内容は最新の状態を維持すること。文書には、原則、目的、セキュリティ対策、システムの範囲及び主な特徴、コンピュータ化システムの使用方法、並びに他のシステムとの相互関係を記述すること。
- 3.5.3 コンピュータ化システムへのデータの入力及び変更は、権限を設定された者のみが行うこと。

42

## 3.5. コンピュータ化システム(2)

- 3.5.4 データは物理的または電子的手法によって保護し、偶発的又は承認されない変更から保護すること。保管されたデータにアクセスできる状態を維持すること。データを定期的にバックアップして保護すること。バックアップデータを分離された安全な場所での規制に定められた期間保管すること。
- 3.5.5 システムが故障又は機能停止に至った場合の手順を定めること。これにはデータ復元のための手順を含むこと。
- 3.5.6 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン(薬食監麻発1021第11号 平成22年10月21日)を参考とすること。

GDP関連施設では、自動ラック倉庫、受発注システム、在庫管理システム、ピッキングシステム、作業指図・伝票発行システム等が対象になる

43

## 3.6. 適格性評価及びバリデーション

- 3.6.1 卸売販売業者等は、正しい据付及び操作が行われることを保証するため、どのような主要機器の**適格性評価**及び**バリデーション**は主要なプロセスのバリデーションが必要かを特定すること。適格性評価及びバリデーション業務(例えば、保管、選別採集(ピッキング)梱包プロセス及び輸送)の範囲と度合は、リスクに応じて決定すること。

適格性評価とは、設備や機器の設計、据付、運用開始前後等(開発段階)での仕様がそれぞれ実現されていることをDQ(設計時適格性評価)、IQ(据付時適格性評価)、OQ(運転時適格性評価)、PQ(性能適格性評価)の4つのステップで確認する必要がある。

44



### 3.6. 適格性評価及びバリデーション

3.6.2 機器及びプロセスに**重要な変更**（例えば、修理又は保守等）があった場合には、それぞれ適格性評価及び／又はバリデーションを実施してから、機器の使用及びプロセス作業を行うこと。

GDP業務に該当する機器（例えば空調システム）の修理、設置場所変更や交換を行う場合は**変更管理プロセス**を通じて、保管している医薬品の品質等に及ぼす影響を評価し、**適格性評価やバリデーション実施の可否を判断する必要がある**。

3.6.3 バリデーション及び適格性評価の報告書は、得られた結果を要約し、観察されたいかなる逸脱に関するコメントし、作成すること。定められた手順からの逸脱は記録し、CAPAを行うこと。プロセス又は個々の機器について、満足すべきバリデーション結果が得られた証拠を、適切な職員が作成し、承認すること。

45

ご清聴ありがとうございました



46

## 解説(2)説明内容

- 第4章 文書化
- 第5章 業務の実施(オペレーション)
- 第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収

# 医薬品の適正流通(GDP) ガイドライン解説(2)

## GDP研究班

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

1

2

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

- 第4章 文書化
- 4.1 原則
- 4.2 一般

### 4.1 原則

適切な文書化は品質システムに不可欠な要素である。文書とすることにより口頭でのコミュニケーションによる誤りが防止され、医薬品の流通過程における関連業務の追跡が可能になる。

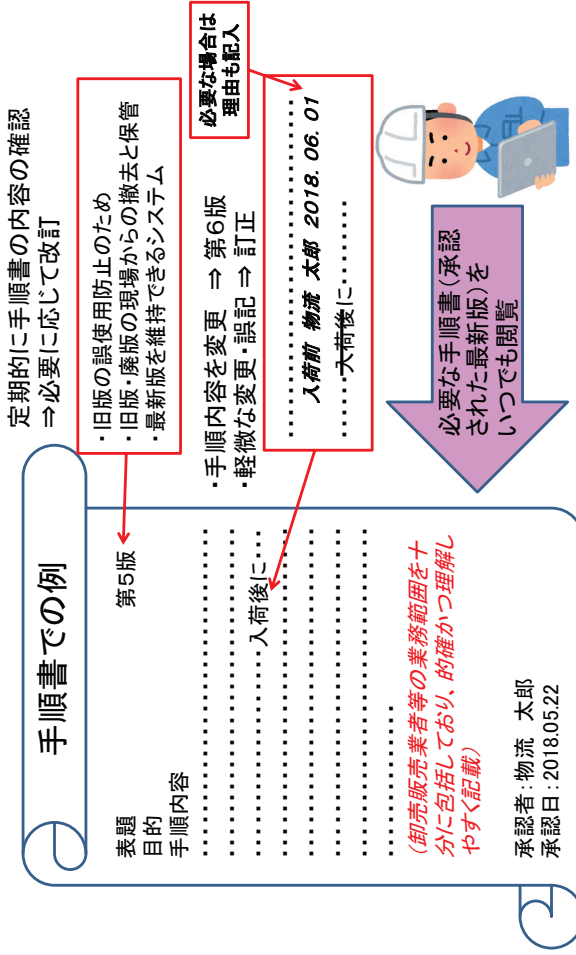
各作業の記録は実施と同時に作成すること。

文書管理に対するGDPガイドラインの原則≒GMPの原則  
 文書：手順書以外、指図書、契約書、記録、データ  
 (紙媒体、電子媒体)

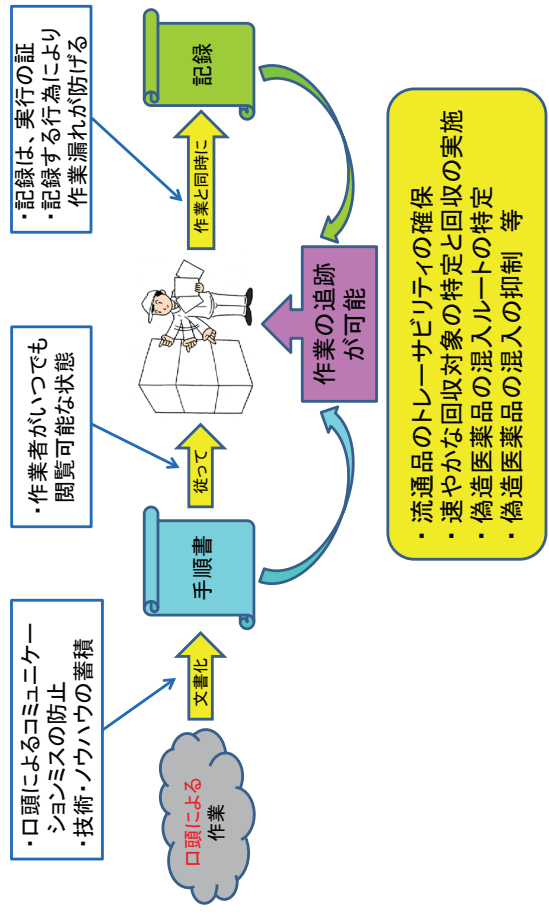
# 4.2 一般

- 4.2.1 文書とは、紙又は電子媒体に関わらず全ての手順書、指図書、契約書、記録及びデータを指す。文書は必要な時に利用可能な状態にしておくこと。
- 4.2.2 職員、苦情を申し出た人物、又はその他の全ての人物の個人データの処理に関しては、個人情報保護の保護に関する法律（個人情報保護法）等の関連法令が適用される。
- 4.2.3 文書は、卸売販売業者等の業務範囲を十分に包括しており、的確かつ理解しやすく記載されること。
- 4.2.4 文書は必要に応じて責任者が承認し、署名及び日付を記入すること。
- 4.2.5 文書に何らかの変更を加える場合、署名及び日付を記入すること。変更を行う場合、元の情報が読めるようしておくこと。適宜、変更の理由を記録すること。
- 4.2.6 文書は国の規制に定められた期間保管すること。
- 4.2.7 各職員が職務を遂行するために、必要な文書全てをいつでも閲覧できるようにすること。
- 4.2.8 有効かつ承認済みの手順を用いるよう注意すること。  
 文書は明白な内容とし、表題、性質及び目的を明確に示すこと。  
 文書を定期的にレビューし、最新の状態に保つこと。  
 手順書には版管理を適用すること。文書を改訂した後旧版の誤使用を防ぐためのシステムを構築すること。  
 旧版又は廃版となった手順書は作業場所から撤去し、別途保管すること。

# 4.1 原則 4.2 一般



# 4.1 原則 4.2 一般



# 4.2 一般

- 4.2.9 医薬品を購入し、又は譲り受けるとき及び販売し、又は授与したときには記録すること。当該記録は、原則として書面で国の規制に定められた期間保存することが求められているが、購入／販売送り状または納品書で保存すること、若しくはコンピュータまたは他の何らかの形式で保存することができる。ただし、コンピュータ等で保存する場合は、記録事項を随時データとして引き出せるシステムが採用されていること。手書きの場合は明瞭で読みやすく消せないよう記載すること。  
 記録には少なくとも以下の情報を含む必要がある：  
品名、数量、譲受人（販売先）又は譲渡人（仕入先）の氏名、年月日。  
また、医薬品のロット番号または製造番号及び使用の期限についても併せて記載すること。
- ① 品名、② ロット番号（ロットを構成しない医薬品については製造番号又は製造記号）、③ 使用の期限、④ 数量、⑤ 購入若しくは譲受け又は販売若しくは授与の年月日、⑥ 購入者等の氏名又は名称、住所又は所在地、及び電話番号その他連絡先、⑦ ⑥の事項を確認するために提示を受けた資料、⑧ 医薬品の取引の任に当たる自然人が、購入者等と雇用関係にあること又は購入者等から取引の指示を受けたことを表す資料

偽造医薬品の正規流通経路への流入防止の要点

## 第5章 業務の実施(オペレーション)

### 5.1 原則

### 5.2 仕入先の適格性評価

### 5.3 販売先の適格性評価

### 5.4 医薬品の受領

### 5.5 保管

### 5.6 使用の期限/保存の期限が過ぎた製品の廃棄

### 5.7 ピッキング

### 5.8 供給

## 5.2 仕入先の適格性評価

5.2.1 卸売販売業者等は、卸売販売業の許可を受けた者、又は当該製品を対象とする製造販売承認を保有する者から医薬品の供給を受ける必要がある。

#### 業者認定リストの作成(例えば)

常時取引関係がある場合は、認定業者リスト(名称、業許可番号、許可有効期限)等での対応も考えられる。  
常時取引関係がある仕入先の場合もGDPガイドライン発出を受けて1回は、業許可証の写し等を確認することを推奨する。

5.2.2 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイドラインを遵守していることを確認し、然るべき許可を受け持っていることを確認する必要がある。すなわち、医薬品販売業等の許可を受けていることを確認する必要がある。

製造販売業者(製薬企業)⇒卸売販売業者⇒薬局・医療機関等の通常の流れに比べ、製薬企業の手を離れた卸売販売業者⇄卸売販売業者の流れはリスクが高くなる傾向  
新規、又は、取引経験の乏しい仕入先に対しては、許可書等を確認するとともにヒアリング、又は、アンケートを行うことは有効である。⇒不良医薬品や偽造医薬品の購入リスクの低減が期待できる。

## 5.1 原則

卸売販売業者等が実施する全ての行為は、医薬品の同一性が失われることなく、医薬品の卸売販売業務仕入、保管及び供給業務が外装に表示された情報(取扱以上の注意等)に従って実施されていることを確実にすること。

GDP業務に従事する職員に取扱以上の注意点等の重要性を理解させ、確実に実施させる体制が必要

- ・分かりやすい手順書
- ・効果的な教育訓練
- ・記録の徹底  
(いつもと違う場合の記録も)

卸売販売業者等は、可能な限りあらゆる手法を講じ、偽造医薬品が正規流通経路に混入する危険性を排除すること。

以下に記載した主要な作業は、品質システムにおける適切な文書に記載すること。

仕入先・販売先の評価、医薬品供給・受領時の確認(輸送中のリスク)、保管時のセキュリティ確保等あらゆる手段で、偽造医薬品が正規流通経路に混入防止することが卸売販売業者等の責務である。

## 5.2 仕入先の適格性評価

5.2.3 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。  
この業務は手順書に従って管理し、その結果を記録し、リスクに応じて定期的に再確認すること。

例えば、取引実績のある仕入先の過去X年間の実績等を評価して、業者認定リストに評価を記載(例えば、実績等に基づいて業者評価付け:A・B・Cランク)するような対応も考えられる。

例えば、Aランク:1回/3年、Bランク:1回/2年、Cランク:1回/1年の頻度で実績等を確認し、再評価付けを行う。

5.2.4 新規仕入先と新たに取引を開始する際には、適格性を評価すること。特に、以下の点に注意を払うこと。

- 当該仕入先の評判又は信頼度
- 偽造医薬品である可能性が高い製品の供給の申し出
- 一般に入手可能な量が限られている医薬品の大量の供給の申し出
- 仕入先により取り扱われる製品の多様性(供給の安定性・偏り、種類の不安定さ等)
- 想定外の価格(過大な値引き等)

新規仕入先はリスクが高い(必ずしも問題があるとの意味ではない)と考慮して、十分な評価を行うこと。取引開始後もii.~v.に注意すること。

## 5.3 販売先の適格性

5.3.1 卸売販売業者等は、医薬品を医薬品の販売先が、薬局開設者、医薬品の製造販売業者、製造業者若しくは販売業者又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者その他厚生労働省令で定める者であることを確認すること。

**販売側に、適格な販売先であることの確認責任がある。**

5.3.2 確認及び定期的な再確認を行う事項として、販売先の許可証の写し、国の規制に準拠した適格性又は資格を示す**証拠の提示等**がある。

例えば、業者認定リストに登録されている業者に対しては許可証の写し以外に、業者パンフレットや業者ホームページ(業許可番号、許可有効期限等に関する情報)等での確認が考えられる。新規や取引経験の乏しい業者に対しては許可証の写し等の確認が必要。

5.3.3 医薬品の**横流し又は不適正使用の可能性**があると思われる**異常な販売パターン**が見られる場合は調査し、必要な場合は所轄当局に報告すること。

13

## 5.5 保管

5.5.1 医薬品は、品質に影響が及ばないように、他の製品と区分すること。さらに、光、温度、**湿気**、その他の外部要因による有害な影響から保護すること。特別な保管条件を必要とする製品には特に注意を払うこと。

**湿気**：湿度管理を求めているものではない。極端な高湿度、水濡れや低温保存品の結露・保存庫内結露等によって生じる外装等の軟化等避けるため

5.5.2 入荷した医薬品の梱包箱は、必要に応じて保管前に清浄化すること。入庫品に対する全ての業務(例えば燻蒸)は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。

5.5.3 保管は、適切に保管条件が維持され在庫品のセキュリティを確実にする必要がある。

**入室制限、施錠管理、部外者の記帳、セキュリティカメラの設置等**

5.5.4 在庫は使用の期限順先出し(FEFO)又は先入れ先出し(FIFO)の原則に従って管理すること。**例外**は記録すること。

**逸脱ではなく、「例外」の用語。逸脱すると原因調査・再発防止策……**

15

## 5.4 医薬品の受領

5.4.1 受入業務の目的は、到着した積荷が正しいこと、医薬品が承認された仕入先から出荷されたものであり、輸送中に目視で確認できるような損傷を受けていないことを確実に保証することにある。

**輸送中の異常の有無の確認**

- ・納品書等と合致した積荷であること
- ・承認された仕入先であること
- ・外観に異常がないこと

5.4.2 特別な取扱い、保管条件又はセキュリティのための措置を必要とする医薬品は、優先的に処理し、適切な確認を行った後、直ちに適切な保管設備に移送すること。

**特別な取扱い・セキュリティ：向精神薬、麻薬等**

**保管条件：保冷品、冷蔵品等**

リスクのある医薬品を優先的に受領確認を行い、所定の要件(温度、施錠等)を満たす倉庫・冷蔵庫・冷凍庫(室)等に保管  
**上記対応手順を作成することが必要**

14

## 5.5 保管

5.5.5 医薬品は、漏出、破損、汚染及び湿回を防止するような方法で取り扱い、保管すること。一部の医療用ガス容器等、床の上で保管できるように包装が設計されている場合を除き、医薬品を直接床に置いて保管しないこと。

**十分な作業スペースの確保、動線の最適化、表示・仕切りの徹底等**

5.5.6 使用の**期限**・**保存期限**が近づいている医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。

**排除基準を明確にして手順を作成することが必要**

5.5.7 定期的~~に~~在庫の棚卸を実施すること。在庫の異常は調査、記録し、必要な場合は所轄当局に報告すること。

**向精神薬、麻薬、その他厳重な管理が必要な医薬品の場合は、特に注意すること。**

16

## 5.6 使用の期限 ~~保存の期限~~が過ぎた製品の廃棄

- 5.6.1 廃棄予定の医薬品は適切に識別し、隔離して一時保管し、手順書に従って取り扱うこと。
- 5.6.2 医薬品の廃棄は、関連法規に従って行うこと。
- 5.6.3 廃棄した全ての医薬品の記録を、定められた期間にわたって保管すること。

**廃棄責任があることを再認識すべき**  
 廃棄されずに、不正業者の手に渡ると、医療機関等に環流されるおそれ  
 関連参考情報として(某国での事例)  
 偽造医薬品製造グループにとつて  
医療機関等の廃棄物(使用済バイアル等)は宝の山

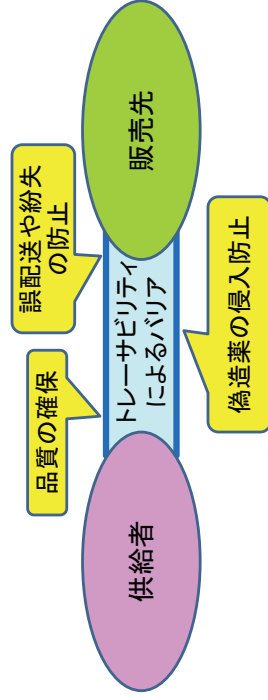
医薬品の記録：廃棄年月日、品名、ロット、数量、理由、廃棄方法、廃棄者  
 廃棄を委託した場合：産業廃棄物管理票(マニフェスト)を入手

17

## 5.8 供給

全ての供給品は、品名、ロット番号又は製造番号(ロットを構成しない医薬品については製造番号又は製造記号)、使用の期限、輸送条件、保管条件、数量、購入若しくは譲受け又は販売若しくは授与の年月日、購入者の氏名又は名称、住所又は所在地、及び電話番号その他の連絡先等を記載又は他の方法で提供し、記録を保管すること。

実際の輸送先が譲受人の住所等と異なる場合には当該情報、並びに輸送条件及び保管条件についても記載されていること。



19

## 5.7 ピッキング

正しい製品がピッキングされたことを確実に保証するため、管理を行うこと。  
 適切な使用期間が残った製品のみがピッキングされること。

### ピッキング作業の要点

- ・ピッキング手順の分かり易さ(図解化、写真の添付、注意点の記載等)
- ・操作ボタン・作業ステーションの色分け
- ・作業員の教育訓練(手順や指示の徹底、作業ミス・異常時等の速やかな連絡⇒ミスは責めず、連絡したことを褒める)
- ・記録の徹底(紙記録・電子記録)
- ・電子的なダブルチェックは有効(バーコード確認、重量確認等)等

18

## 第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収

- 6.1 原則
- 6.2 苦情及び品質情報
- 6.3 返却された医薬品
- 6.4 偽造医薬品 (Falsified medicinal products)
- 6.5 医薬品の回収

## 6.1 原則

全ての苦情、返品、偽造が疑われた医薬品及び回収については、卸売販売業者等は製造販売業者と適切に連携すること。

全ての項目は記録し、手順書に従って適切に保管する必要がある。記録は所轄当局による閲覧を可能にしておくこと。

譲受人から保管品質を保証され、返却された医薬品が再販売される場合、任命された職員によって事前に評価を実施すること。偽造医薬品を防止するためには、流通経路における全ての関係者による一貫したアプローチが必要である。

## 6.2 苦情及び品質情報

6.2.1 苦情は、全ての詳細な原情報を含めて記録すること。  
医薬品の品質に関連する苦情(品質情報)と流通に関連する苦情とは区別すること。医薬品の品質に関する品質情報及び製品欠陥の可能性がある場合、遅滞なく製造販売業者に通知すること。

製品の流通に関連する苦情は、苦情の原因又は理由を特定するために徹底的に調査すること。

6.2.2 医薬品の品質不良が見いだされた或いは疑われる場合、製品の他のロットも調査することを考慮すること。

6.2.3 苦情処理を行う担当を任命すること。

6.2.4 必要に応じ、苦情調査及び評価後に適切なフォローアップ措置(CAPAを含む)を講じること。また、必要な情報を所轄当局の要求に応じて報告すること。

- ・品質に関する苦情や製品欠陥の可能性がある場合は、速やかに製造販売業者に連絡し、協議の上、対応を決めることが必要
- ・再発防止を徹底するためには、真の原因(理由)の特定が前提条件
- ・苦情はGDP業務の改善に繋がる可能性がある有益情報と考慮  
当該苦情の情報・原因を基にして、他の事項の改善(予防的)が必要かを検討するとの考え方(水平展開)は有益

21

22

## 6.3 返却された医薬品

6.3.1 返却された製品は、該当製品の保管に関する特別な要求事項、当該医薬品が最初に出荷されてからの経過時間等を考慮して、文書化された、リスクに基づくプロセスに従って取り扱う必要がある。

返品は、関係者間の協議に従って行うこと。あらかじめ契約書で取り決めておくこと。記録/返品リストを保存する必要がある。

6.3.2 販売先から返却された医薬品は、以下の全てが確認された場合にのみ販売可能在庫に戻すことができる。

- 当該医薬品の二次包装が未開封で損傷がなく、良好な状態であり、使用の期限内で回収品ではない場合
- 許容される期限内(例えば10日以内)に返品された場合
- 当該医薬品の保管に関する特別な要求事項に従って輸送、保管及び取扱いが行われたことが販売先によって証明されている場合
- 教育訓練を受けた者によって検査され、評価されている場合
- 当該流通業者は当該製品がその販売先に供給されたことを示す合理的な証拠(納品書の原本の写し又は送り状番号のロット番号又は製造番号の参照)を有しており、その製品が偽造されたという理由がない場合

23

## 6.3 返却された医薬品

6.3.3 特別な保管条件が必要とされる医薬品の場合、販売された医薬品は原則販売可能在庫に戻すことはできない。ただし、当該製品が全期間にわたって承認された保管条件の下にあったことを示す文書化された証拠が存在する場合はこの限りではない。

6.3.4 製品を販売可能在庫に戻す場合、使用の期限順先出し/先入れ先出し(FEFO/FIFO)システムが有効に機能する場所に收容すること。

6.3.5 盗難に遭い、回収された製品は、販売可能在庫に戻して販売先に販売することはできない。

対象医薬品の保管温度等を考慮して、返品までの期間、保管・輸送時等の証明、二次包装状態(未開封、開封)、盗難等の履歴を総合的に判断して販売可能/不可を判断する。

返却された医薬品の履歴は品質保証の一部であるとの認識

24

## 6.4 偽造医薬品

- 6.4.1 偽造の疑いのある医薬品の販売及び輸送は直ちに中断すること。
- 6.4.2 **偽造医薬品又は偽造の疑いのある医薬品が発見された場合、直ちに製造販売業者に通知し、検体を確保・送付すること。**製造販売会社は**保管品**保存品と**目視等による真偽判定を行う。****偽造の可能性の高い場合は、その当該ロットを隔離するとともに、速やかに所轄当局に通知し、以後の対応策を協議すること。**関係者は所轄当局及び製造販売業者により決定された指示(回収を含む)通行に行動する必要がある。
- 上記に関する手順を定めること。発見時の詳細情報を記録し、調査すること。
- 6.4.3 流通経路において発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離し、他の全ての医薬品から離れた専用区域に保管し、適切に表示すること。
- このような製品に関連する全ての業務を文書化し、記録を保管すること。
- 6.4.4 **偽造医薬品だと認められた場合は、流通経路への混入の原因を特定し、必要に応じて適切な再発防止策を講じること。**製造販売業者における当該品の保管を含め、これらの業務を文書化し、記録を保管すること。

- ・製造販売業者等は、偽造医薬品に対する対応手順の追加と教育訓練が必要。
- ・患者保護が最大の目的である。
- ・結果的であっても、偽造薬の流通に関与した**企業の信頼性は大幅に低下**することを肝に銘じる必要がある。

25

## 6.5 医薬品の回収

- 6.5.1 製品回収を迅速に行うために受領及び輸送される製品のトレーサビリティを確保するための文書と手順書を整備すること。
- 6.5.2 製品回収の際は製品が輸送された全ての販売先に適切な緊急度により、明確な行動方針とともに連絡すること。
- 6.5.3 製造販売業者は所轄当局に全ての回収を連絡すること。
- 6.5.4 **必要に応じて製品回収に関する手順の有効性を評価**すること。
- 6.5.5 回収業務は迅速に、いつでも開始できるようにしておくこと。
- 6.5.6 卸売販売業者等は回収要請に対応する必要がある。

製品回収に関する手順の有効性を評価：例えば、模擬回収の実施  
 模擬回収により、回収手順の実行性・整合性・迅速性等を評価できる。  
 回収業務関係者の訓練、部門間連携の確認もできる。

必要に応じて、模擬回収の実施頻度を例えば数年に1回とし、回収が起きた場合は模擬回収としてカウントする方法も考えられる(要手順化)。

27

## 偽造医薬品について

- 製造販売業者・卸売販売業者の連携
- ✓ 偽造医薬品を流通ルートに混入させることは極めて困難であることを示すことが必要
  - ✓ 相互に確認・記録の重要性を再認識すると共に**進んで協力**することが必要
  - ✓ 偽造医薬品に対する**情報の共有と関係者の連携**



指差し確認：確認漏れを防ぐ有効な方法

~~かつ、悪いや邪魔でない~~

許可書の写しを確認させてください。

⇒ **弊社を信用してください、確認する必要はないでしょう。**

⇒ はい。そろそろ確認の時期かと思っていました。どうぞ、ご確認ください。  
 確認いただき、ありがとうございます。

納入品の確認をしてください。

⇒ **信用しているのに確認は不要です。その印鑑で受領書に捺印してください。**

⇒ **納入品が納品書通りであることを確認しました。捺印したので受領書を受け取ってください。**

26

## 6.5 医薬品の回収

- 6.5.7 全ての回収業務は、それが実施された時に記録すること。
- 6.5.8 流通の記録は回収の責任者がすぐに関覧できるようにしておき、流通の記録には卸売販売業者又は直接供給した販売先に関する十分な情報(住所、常時連絡が可能な電話番号、メールアドレス、国の規制に基づく要件として医薬品の品名、ロット番号又は製造番号等、使用の期限、納入数量等)を含めること。
- 6.5.9 回収プロセスの進捗状況は回収製品の収支合せを含め最終報告として記録すること。

28



ご清聴ありがとうございました



# 解説(3)説明内容

- 第7章 外部委託業務
- 第8章 自己点検
- 第9章 輸送

## 医薬品の適正流通(GDP) ガイドライン解説(3)

### GDP研究班

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

1

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

GDP研究班成果報告会 2019年1月18日

## 7.1 原則

本ガイドラインの対象となる業務のうち外部委託する全ての業務は、**製品の完全性**に疑いを発生させない様、委託業務の内容について、**正確に定義、合意、管理**すること。

### 第7章 外部委託業務

- 7.1 原則
- 7.2 契約委託者
- 7.3 契約受託者

どこまでの業務を自社で実施し、どの業務を委託するか、分担当を明確にし、委託する業務の責任範囲を明確にする。

契約委託者と契約受託者の間で、各当事者の義務を明確に定めた**書面による契約**を締結する必要がある。

委託する業務が適切かつ確実に履行されるよう、委託する業務の内容を書面として契約とする。  
 ⇒書面にすることにより、**業務の抜け漏れ、契約委託者と契約受託者間での誤解を防ぐことが可能となる**

外部委託業務とは、基本的に同一法人以外の会社に対して委託を行い、実施する業務をいう。

## 7.2 契約委託者

- 7.2.1 契約委託者は外部委託する業務に対して責任を負う。  
委託するのはあくまで業務であり、本ガイドライン並びに法的要件における責任は卸売販売業者等に帰する
- 7.2.2 契約委託者は、必要とされる業務を適切に遂行するという観点で契約委託者を評価し、契約書及び監査を通じて、本ガイドラインが遵守されることを保証する責任を負う。監査の要求及び頻度は、外部委託する業務の性質に応じたリスクに基づいて定めること。監査は随時実施できるようにしておくこと。  
委託業務が適切かつ確実に実行されているかは、その内容が明確に契約書に定義され、監査を実施し、評価することによって、判断することが可能となる
- 7.2.3 契約委託者は、委託した業務を当該製品に関する特別な要求事項及びその他の関連の要求事項に従って委託した業務を実施するために必要とされる情報を、契約委託者に提供すること。  
例えば、製品の保管条件や取扱いは、取扱いに関する注意事項を明確に示すことにより、流通上での品質劣化や汚損、紛失等を防止する。

5

## 7.3 契約受託者

- 7.3.3 契約受託者と第三者の間でなされる取決めは、医薬品の仕入、保管及び輸送業務に関する情報(委託した業務を実施するために必要とされる品質に関する情報)が原契約者と契約受託者の間と同じように利用できることを確実に保証すること。  
業務の再委託においては、委託業務が適用される製品の品質に関する情報が、再委託先でも利用できるよう、契約書や仕様書に盛り込むことが考えられる。
- 7.3.4 契約受託者は、契約委託者のために取り扱う製品の品質に有害な影響を及ぼす可能性のある行為を行わないこと。  
指定の保管条件から外れる温湿度下や清掃状態が悪い塵埃等の多い場所での保管、強い衝撃を与えたり、X線等の照射、製品を取り違えるリスクのある保管方法など。
- 7.3.5 契約受託者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるいかなる情報も、契約書の要求事項に従って契約委託者に送付する必要がある。  
7.3.4で例示した状況に製品が晒された場合、その他、受託者で判断出来ないことは、速やかに契約委託者へ報告すること。

7

## 7.3 契約受託者

- 7.3.1 契約受託者は本ガイドラインに基づく業務及び契約委託者から委託された業務について責任を持つ。
- 7.3.2 契約受託者は、契約委託者から受託した業務を遂行できるように、適切な施設及び機器、手順、知識及び経験、及び適任な職員を有していること。  
医薬品の仕入、保管、輸送時において盗難、汚損を防ぎ、品質を維持し得るハード・ソフトを有し、業務を行う職員は製品の取り扱い、管理のため十分に知識や経験を有している必要がある。
- 7.3.3 契約受託者は、第三者への業務の再委託に対する契約委託者による事前の評価及び認証を受け、かつ当該第三者が契約委託者又は契約受託者による監査を受けるまでは、契約書に基づいて委託されたいかなる業務も第三者に再委託しないこと。  
業務の再委託に関する注意点。特に輸送において子請け、孫請けが使用される場合や、緊急輸送時に関わる。一般的には事前の委託者への通知、承認を得た上で、受託者による監査を行い、最終的な評価を踏まえて再委託が可能となる。

6

## 第8章 自己点検

- ### 8.1 原則
- ### 8.2 自己点検

## 8.1 原則

本ガイドラインの原則の実施及び遵守を監視し、必要な是正措置を提案するた  
めに、**自己点検**を実施すること。

**自己点検とは、・・・**

法人内で自ら、該当する業務に係わる部署に対して、業務がガイドラインや  
自ら定めた手順書に従って適正に実施されているか、また、手順自身に抜  
け漏れは無いかなど、業務を遂行・実現する上でのリスクを発見し、必要に応  
じて、是正措置を策定、措置を実施し、その効果を確認するといったサイク  
ルを回して行くことである。

そのため、対象の部署または業務に専ら携わっていない者が第三者的な目  
線で点検を行うことが望ましい。

⇒外部監査、当局からの査察によらず、自社で早期にリスクを発見し、**是正  
措置**によってリスク低減を図ることが可能となる。

9

## 第9章 輸送

### 9.1 原則

### 9.2 輸送

### 9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

### 9.4 特別な条件が必要とされる製品

11

## 8.2 自己点検

8.2.1 自己点検プログラムは、**定められた期間内において本ガイドライン及び該当  
手順に従って実施**すること。自己点検は、限られた範囲に分割して実施しても  
よい。

定められた期間については、自己点検がリスクの発見と是正措置によ  
るリスク低減を目的としていることを鑑み、適切な頻度で実施すること。

8.2.2 自己点検は、**あらかじめ指定した者**が定期的に実施すること。

業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定  
し、当該職員の責務等を文書において適切に規定しておくこと。

8.2.3 全ての**自己点検を記録**すること。報告書には自己点検で認められた全ての観  
察事項を含めること。**報告書の写しを卸売販売業者等の経営陣及びその他  
の関係者に提出**すること。不備及び／又は欠陥が認められた場合、原因を明  
らかにし、手順に従って是正措置を記録し、フォローアップを行うこと。

文書化により記録を残し、マネジメントへ報告することでガバナンスの強  
化にもつながる。

10

## 9.1 原則

9.1.1 医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、輸送中の温度条件を許可可  
能な範囲に維持することは**卸売販売業者等の責任**である。

保管設備を有し、安全と考えられるエリアと比較して、輸送ではセキュリティ  
上の問題、製品の破損や品質劣化といったリスクが高い。そのため、そのよ  
うなリスクを取り除く、或いは低減させ、適正な輸送を実現しなければならな  
い。本章でのキーポイントは次の通り。

- ・輸送を管理する要件の定義
- ・医薬品が定められた条件によって輸送され、逸脱が報告される仕組み
- ・温度によって影響を受ける製品に対する詳細な要件

9.1.2 輸送方式を問わず、当該医薬品がその**完全性**を損なう可能性のある条件に  
曝されないように**リスクに基づいて証明**すること。

完全性の定義については、「目的」参照。  
輸送において完全性が欠如する可能性を事前に評価し、それらを取り除く、或  
いは最小化するような計画を立て、**低減されたことを証明**すること。

12

## 9.2 輸送

9.2.1 外装又は包装に記載された保管条件が輸送中も維持されていること。

各倉庫間(例えば、市場出荷判定後の製造業者から卸売製造販売業者倉庫への移動等)の輸送中に被包に記載された保管条件(温度や取扱いは上の注意)が保たれていること。

9.2.2 温度逸脱や製品の損傷などが輸送中に生じた場合は、手順に従って卸売販売業者等にその旨を報告すること。また、温度逸脱に関する調査や取扱いに関する手順も定めること。

輸送時に得た温度逸脱や製品の損傷、盗難等に関する情報は、速やかに卸売販売業者等に報告し、指示を仰ぐこと。また、連絡方法、逸脱の報告内容、調査や対応を含めた手順が文書化されている必要がある。

⇒ 温度逸脱や損傷状態によっては、品質劣化や製品価値を失うことが考えられるため、自ら判断することなく、速やかに委託元に連絡を取り、取扱いについて指示を受ける。

13

## 9.2 輸送

9.2.5 どこで温度管理が必要とされるかを決めるために、輸送ルートのリスクアセスメントを用いること。輸送中の車両及び/又は容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。

輸送ルートによって、通過地域、季節、手段(車両、船舶、飛行機)や物量等の要因に加え、積み替え、一次保管等、種々の作業が考えられることから、輸送上考え得る温度変動のリスクを洗い出し、製品特性を踏まえた上で、適切な温度管理を実施する。

また、温度が正確に測定され、逸脱の有無を判断し、必要に応じて適切な処置が施されるためにも、温度をモニタリングする機器は定期的に保守、校正することで、正常な機能を保たねばならない。

⇒ 輸送ルートのリスクアセスメント:輸送時の環境は様々な状況が想定される。また、医薬品によって温度の影響が異なるため、適切な評価項目を選定し、評価する必要がある。

15

## 9.2 輸送

9.2.3 医薬品の流通、保管又は取扱いに使用される車両及び機器は、その用途に適したものであること。製品の品質及び包装の品質等に影響を及ぼさないよう適切に整備されていること。

医薬品の輸送中、保管条件を満たすことが出来、必要に応じて空調や温度モニタリング出来る仕様である車両、と、その製品の特性を考慮した温度管理に関する設備機器(例えば、温度ロガー、警報システム等)、荷崩れや落下防止、防塵、雨水を防ぐ措置が取れ、適切な施設等により盗難を防止できるセキュリティ確保に関する設備等が該当する。  
(Q&A GDP9-5)

9.2.4 清掃及び安全対策を含め、流通過程に関する全ての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。

代表的なもののみの手順書があれば良いということではなく、医薬品の輸送に用いる全ての車両や関連機器に手順書が必要。

14

## 9.2 輸送

9.2.6 医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれないように手順書を整備すること

医薬品の特性、また、その流通や販売の特殊性から、輸送において医薬品専用の車両や設備が用いられることが望ましい。医薬品専用でない車両や設備を共用する場合には、保管条件を満たし、かつ、製品そのものの所在や不正なアクセスが無いことが検証可能なよう、手順書を整備すること。

9.2.7 定められた納品先の住所・施設以外に納品してはならない

確実に定められた納品先に輸送すること。

16

## 9.2 輸送

9.2.8 通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を準備すること。

通常の業務にあたる職員以外の者が担当する場合は想定されるため、あらかじめ担当者を任命して、通常の手順に無い事項を含め、当該業務が円滑に実施されるよう手順を文書化しておく。

9.2.9 輸送が第三者によって行われる場合、第7章の要求事項を含めた契約書を作成すること。卸売販売業者等は、積荷に関する輸送条件を輸送業者に知らせること。

輸送ルート中に輸送基地での積み替えが含まれる場合、温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。

輸送を委託する場合、委託先業者は複数のメーカーの種々製品を取り扱うことから、積荷の輸送に関する要件を明確に示す必要がある。また、積み替え作業時には外気や塵埃にさらされ、また、紛失や盗難のリスクも考えられるため、十分な注意が求められる。

17

## 9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

9.3.1 医薬品は、製品の品質に悪影響を及ぼさないような容器で輸送し、汚染を含む外部要因の影響から適切に保護すること

輸送時においては、個包装を輸送ボックスやコンテナ等に入れて、個包装への汚損を防ぐほか、必要に応じて補強パッドや角あて等の緩衝材、雨水避けとしてのカバー等も用いる。また、外気変動による影響を抑えるため、保冷・保温用ケースが用いられることもある。

9.3.2 輸送の容器及び包装の選択は、当該医薬品の保管と輸送の要求事項、医薬品の量に応じた大きさ、予想される外部温度の上下限、輸送の最長期間、包装及び輸送の容器のバリエーションの状況に基づいて行うこと

輸送のための容器及び包装は、製品特性を踏まえた上、輸送時に考えられる種々の状況やリスク(輸送時の環境や改ざん、盗難防止も念頭に置く)を考慮の上設計され、品質を損なわず、輸送全行程に耐えうることを検証する必要がある。

⇒容器及び包装の検証は、輸送によって製品の品質が損なわれないこと、汚損を防げること、意図的な改竄や盗難の有無を速やかに判断できることを保証し、安定供給に寄与するものである。

19

## 9.2 輸送

9.2.10 輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対策を講じること。

温度逸脱、紛失、盗難等のリスクを除去、低減することに繋がる。

18

## 9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示

9.3.3 輸送の容器には、取扱いと保管の要求事項についての十分な情報に加え、製品が常時適切に取り扱われ安全であることを保証するための注意事項を記載したラベルを表示すること。輸送の容器は、内容物と出荷元が識別できるようにすること。

ラベルには輸送に携わる者が適切な取扱い、保管を実施し得る必要な事項が記載され、容器の自身が何であるか、出荷元である卸売販売業者等の名称を明確に示す必要がある。これはサプライチェーンに正規な製品以外のものが不正に混入することを防止する一つの手段としても有効である。  
なお、出荷元の名称だけで識別できるのであれば、必ずしも住所の表記が求められるわけではない。(Q&A GDP9-8)

20

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.1 麻薬や向精神薬のような特別な条件が必要とされる医薬品の輸送に関して、卸売販売業者等は、国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。このような製品の輸送には、追加の管理システムを備えること。また、盗難、紛失等が発生した場合の手順を定めること。

国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。また、盗難、紛失等が発生した場合、追加の手順を踏まえ、速やかな手続き、対応がとれるように手順を定め、文書化しておくこと。

『滅失、盗取、所在不明その他の事故が生じたときは、速やかにその麻薬あるいは向精神薬の品名及び数量その他事故の状況を明らかにするために必要な事項を、適切に厚生労働大臣あるいは都道府県知事に届けなければならない』

21

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.3 温度感受性の高い医薬品については、製造業者、卸売販売業者等及び販売の間で適切な輸送条件が維持されていることを確保するため、適格性が保証された機器(保温包装、温度制御装置付きの容器、温度制御装置付きの車両等)を使用すること

製剤特性により、貯法として要求される温度域には種々のものがある。そのため、輸送によって品質が損なわれないように製剤ごとの適切な輸送条件を検討する必要がある。

輸送中、製品が要求される温度域内にあることを確保するため、どのような温度制御手段を用いるかを定め、適格性(この場合、温度制御装置を容器や車両で適切に据え付けることができ、仕様通りに作動し、作動させた際に実際に期待される結果が得られること)を確認し、文書に記録されなければならない。

23

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.2 高活性物質及び放射性物質を含む医薬品は、関係法規\*に従って輸送すること

\*医薬品医療機器等法 放射性医薬品の製造及び取扱い規則

高活性物質及び放射性物質を含む医薬品は、いづれも微量で生体への影響が考えられることから、輸送中の事故等による漏えい時の処置、盗難、紛失時の対応を手順として確立し、文書化しておくこと。

22

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.4 温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。

温度モニタリング機器は定期的に標準器との比較による校正(専門業者による校正含む)がなされ、日常点検等適切な頻度で、正しく作動していることが確認されなければならない。

### 温度マッピング

車両の荷室内の位置によって温度分布は異なるため、温度を動作させた状態で、複数の位置において温度を計測し、目的の範囲が輸送温度条件に合致するような温度条件を見出す。また、同じ温度条件でも外気の影響を受けることが考えられるため、夏季、冬季といった高・低温度条件で温度を変ええる必要があるか、検討しておく必要がある。

24

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.5 要請があれば、製品が保管温度条件に適合していることが証明できる情報を販売先に提供すること。

輸送、保管時における温度モニタリングデータは、媒体を問わず、適切に保管され、閲覧可能な状態にしておくこと。温度モニタリングが必要な製品については輸送ごとに評価し、記録を残すことで証明とすることが可能である。

25

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.7 冷却不足の保冷剤が誤って使用されないことを確実に保証するため、保冷剤の再使用に関する管理システムを構築すること。

冷凍した保冷剤と冷却した保冷剤を、適切かつ物理的に隔離すること。

保冷剤の再使用時には一定時間、冷却しないと仕様、或いは検証した時間の保冷効果が得られないことが考えられる。そのため、再使用の取扱い方法が手順化され、携わる職員への教育訓練がなされ、再使用の記録が必要である。

27

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.6 断熱ケースに保冷剤を入れて使用する場合、製品が保冷剤に直接触れないようにすること。

当該職員は断熱ケースの組み立て(季節に応じた形態)及び保冷剤の再使用を担当する職員は手順の教育訓練を受ける必要がある。

断熱ケースは手順書に従って正しく組み立てを行わないと断熱効果が得られないことが考えられる。

保冷剤外装に破損等があるとポリマー等の漏れにより、保冷剤が期待できない、また、保冷剤成分が製品に付着する恐れがある。保冷剤の再使用時には一定時間、冷却しないと仕様、或いは検証した時間の保冷効果が得られないことも考えられる。

上記事項を鑑み、断熱ケースの組み立てや保冷剤の再使用をする職員は、留意点を含めた手順について教育を受けた上で作業に従事することが必要である。

26

## 9.4 特別な条件が必要とされる製品

- 9.4.8 温度変化に対して感受性が高い製品の輸送及び季節ごとの温度変動を管理するプロセスを手順書に記述すること。

温度変化に対して感受性が高い製品はリスト化され、製品特性に応じたような形態の輸送が必要か、また季節変動によって、その輸送形態を変える必要があるかを検討し、製品ごとに輸送条件を定めた手順を作成し、文書化すること。

28



ご清聴ありがとうございました



## 諸言

# 医薬品の適正流通（GDP） ガイドライン対する質疑応答

## 厚生労働行政推進調査事業 GDP研究班

### GDPO-1（諸言）

（Q1）卸売販売業者及び製造販売業者（以下、「**卸売販売業者等**」…）」と定義され、以降の文章は「卸売販売業者等」と記載されている。卸売販売業者と製造販売業者の責務に違いはないのか。

1

2

## 諸言

### AO-1（A1）

本ガイドラインにおいて製造販売業者は、医薬品の市場出荷後から薬局及び医薬品販売業者への納品、保管及び供給業務に責任を有する。

卸売販売業者は、自社の倉庫に医薬品を受け入れた後から、薬局、医薬品販売業者及び医療機関への納品までの保管及び供給業務に責任を有する。

本ガイドラインにおいて、**卸売販売業者等と表記した場合には、製造販売業者と卸売販売業者の本ガイドラインの運用にかかわる責務に相違はない。**

流通過程において、いずれの者が責務を負うかについては、一般的に所有権の有無で責任範囲を判断すると理解し易い。

（本ガイドラインにおいて、製造販売業者と卸売販売業者の責務が異なる場合は、それぞれ製造販売業者、または卸売販売業者と表記されている。）

3

4

## 適用範囲

GDPO-3 (適用範囲)  
 (Q3) **医薬品を製造販売する製造販売業者** (特に薬局・医薬品販売業に対して**製品を直接販売している企業**)は本ガイドラインではどのような適用を受けるのか？

A0-3  
 (A3) 医薬品を直接販売している企業を含め、**医薬品を製造販売する製造販売業者は、市場出荷後、薬局、医薬品販売業者へ納品されるまでが適用範囲**となる。  
 なお、卸売販売業許可を取得している場合はQ1を参照されたい。

5

77

## 適用範囲

GDPO-4 (適用範囲)  
 (Q4) 輸入製品の国内物流は適用範囲に含まれることは理解したが、**海外からの海上輸送**中は適用範囲に含まれないのか。

A0-4  
 (A4) 医薬品を海外から輸入した場合、製造業許可を取得した国内製造所にて出荷判定を行う必要がある。そのため、**海外からの医薬品の輸送は製造行為の一環と見なされることから、GMPで管理されるべき事項**である。

GDPO-5 (適用範囲)  
 (Q5) **再生医療等製品**については、適用範囲に含まれないのか。

A0-5  
 (A5) 医薬品医療機器等法第二条第一項第三項の規定により、**再生医療等製品は医薬品には含まれない**。

6

## 第1章品質マネジメント

### 1.1原則

GDP1-1 (品質マネジメント)  
 (Q6) **本ガイドラインの原則要件を充足できなければ、業の許可更新が出来ない**のか。

➡ **ガイドライン解説(1)にて説明済み**

A1-1  
 (A6) 本ガイドラインは厚生労働行政推進調査事業GDP研究班の成果として、**医薬品の適正流通**について、卸売販売業者等の自主的な取組を促すために示されたもので、GQPやGMP省令等のような拘束力のあるものではない。  
**本ガイドラインへの取組みは、業許可取得や更新の要件ではない。**

7

## 第1章品質マネジメント

### 1.1原則

GDP1-2 (品質マネジメント)  
 (Q7) **経営陣の定義**について教えていただきたい。

A1-2  
 (A7) 本ガイドラインでいう**経営陣は、ICH Q10(医薬品品質システム)の上級経営陣及び経営陣を想定している**。ICH Q10で上級経営陣は「企業又は製造サイトに対して、その企業又は製造サイトの資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)」と定義されている。

上級経営陣の責務としては、  
 ・品質方針の確立、  
 ・品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にすること、  
 ・医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするためマネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理に対して責任を有する等が規定されている。

本ガイドラインにおいては、**上級経営陣は品質システムの実効性を定期的**にレビューし、**経営資源を適切に配分することが求められる**。

8

# 第1章品質マネジメント

## 1.1原則

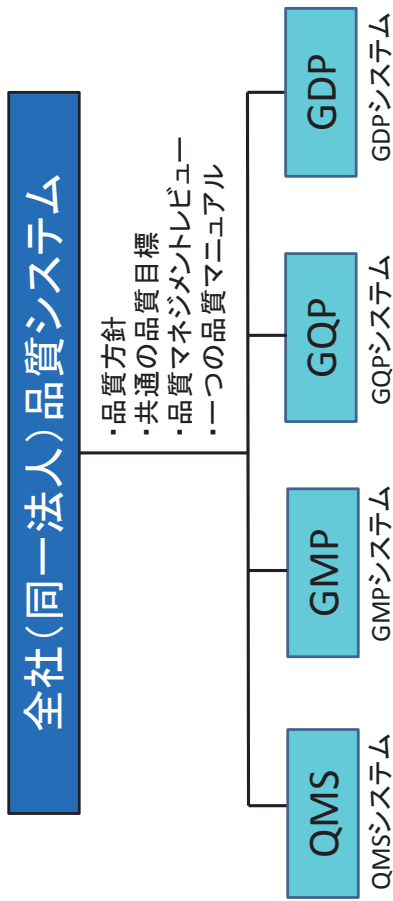
GDP1-3(品質マネジメント)  
 (Q8)本ガイドラインで求められる品質システムの構築は、QMS省令やGMP省令でも同様に品質システムの構築が求められていることから、例えば同一法人・同一経営者の製造販売業者が複数の製造業者や卸売販売業者を含む**二体型の品質システム**として構築・運用しても差し支えないか。

A1-3  
 (A8)同一法人の中で、それらの事業が実施されているのであれば、品質方針の確立や品質マネジメントレビュー等、**品質システムにおける経営者の責務とされる要素を一つの品質システムとして構築することは差し支えない**。ただし、変更管理や逸脱管理、CAPA等それぞれ運用において求められる事項が異なる場合、個々に運用手順を定める必要がある。

# 第1章品質マネジメント

## 1.1原則

### (全社品質システム、イメージ図)



# 第1章品質マネジメント

## 1.2品質システム

GDP1-4(品質システム)  
 (Q9)1.2.1「**正規流通経路**」とはなにか。

A1-4  
 (A9)本ガイドラインで言う「正規流通経路」とは、流通経路全般を指すのではなく、**製造販売業者や卸売販売業者が当該製品の流通のために「予め想定した流通経路」をいう。**

# 第1章品質マネジメント

## 1.2品質システム

GDP1-5(品質システム)  
 (Q10)「**権限及び責任を有する者**」とはどのような者か。

A1-5  
 (A10)特に規定はないが、品質システムを適切に運用できる能力、権限を持つ者であることが望ましい。

# 第1章品質マネジメント

## 1.2品質システム

GDP1-6(品質システム)  
(Q11)1.2.5の「卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること」とは、具体的にどのようなことを意図しているのか。

A1-6

(A11) **卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮して、品質システムを運用可能な組織や人員配置を行うことを意図している。**

13

79

# 第1章品質マネジメント

## 1.2品質システム

GDP1-7(品質システム)  
(Q12) 製造販売業の品質保証責任者が本ガイドラインにおける責任者を兼務することは可能か。

A1-7

(A12) 品質保証責任者が本ガイドラインにおける責任者を兼ねることは禁止されるものではないが、**品質保証責任者は、医薬品等の販売に係る部門その他品質管理業務の適正かつ円滑な遂行に影響を及ぼす部門から独立する必要があるため、本ガイドラインにおける当該責任者が医薬品等の販売に係る部門等の業務を行うのであれば、兼務することは認められない。**

14

# 第1章品質マネジメント

## 1.3外部委託業務の管理

GDP1-8(外部委託業務の管理)  
(Q13)1.3 iiの「取決め」については、本ガイドラインに特化した取決め書を新たに準備することか、現契約に担当者一覧・情報の流れを添付するという形でよいか。

A1-8

(A13) 取決めの方法については、新たに取決めを締結しても、従来からある取決めに必要な事項を追加しても問題ないが、取決め書は委託元として委託業務が適切に行われていることを**確認・管理**することができる情報を網羅している必要がある。

15

# 第1章品質マネジメント

## 1.3外部委託業務の管理

GDP1-9(外部委託業務の管理)  
(Q14)1.3で規定している外部委託業者とはどのような業者を指すのか。

A1-9

(A14)1.3で規定している外部委託業者とは、卸売販売業者等が直接運用を委託している、倉庫会社、輸送会社を指す。

16

## 第1章品質マネジメント

### 1.3外部委託業務の管理

#### GDP1-10(外部委託業務の管理)

(Q15) 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価とは、具体的にどのような手法か。

A1-10

(A15) 監査による評価結果(実地や書面)、調査機関等からの報告書、業界他社やインターネット等からの情報が考えられる。

17

80

## 第1章品質マネジメント

### 1.3外部委託業務の管理

#### GDP1-11(外部委託業務の管理)

(Q16) 取決めの締結と定期的なレビューが要求されているが、取決め書の中でレビュー頻度を定めることよいか。

A1-11

(A16) よい。

18

## 第1章品質マネジメント

### 1.4マネジメントレビュー及びモニタリング

#### GDP1-12(マネジメントレビュー及びモニタリング)

(Q17) 輸送に関するリスクマネジメントは何を行えばよいか。

A1-12

(A17) 輸送・配送、積み込み・積み替え、輸送中の一時保管、返品等のプロセスにおける、**医薬品の完全性に与える影響**を考慮した事項に対してリスク分析を実施し、品質リスクマネジメント(ICH Q9)に従った手順で検討を行うことが考えられる。

19

## 第2章職員

### 2.2一般

#### GDP2-1(職員)

(Q18) 2.2.3に記載の重要な地位の職員とはどのような人員を指すのか。

A2-1

(A18) 例えば、当該施設の責任者、保管業務、輸送業務、品質システムに関する業務等、本ガイドラインに規定された業務の各責任者を指す。

20

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-2 (責任者の任命)

(Q19) 責任者に求められる能力及び経験、必要な教育訓練について、具体的に示してほしい。また、**責任者の資格要件**はどのようになるのか。

#### A2-2

(A19) 責任者の資格要件について、本ガイドラインは自主的な取り組みであることから、卸売販売業者等が、当該の責任者の責務や業務内容を勘案して、適切に資格要件を定め、その達成に必要な教育訓練を実施することが必要である。

21

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### (2.3.5 任命された責任者の責務)

- i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する
- ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質を保証する
- iii. GDPに関連する全ての職員に対して導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する
- iv. 卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する
- v. 関連する販売先からの苦情を適切に処理することを保証する
- vi. 仕入先及び販売先が対象となる医薬品に関する業許可を有していることを保証する
- vii. GDPに関連する可能性のあるすべての外部業者等に委託する業務を確認する
- viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要な是正措置が講じられることを保証する
- ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する
- x. 返品、出荷できなくなった製品、回収された製品または偽造医薬品の処理を決定する
- xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う
- xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する

23

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-3 (責任者の任命)

(Q20) 2.3.1項には、**本ガイドライン遵守のための責任者**は、「本ガイドラインに関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。」とあるが、**適切な能力**とは、具体的にどのような能力が求められるのか。

#### A2-3

(A20) 2.3.5項には、**12項目の責任者の責務**が示されており、これらの責務を遂行、または管理監督するための能力を備えていることが必要である。

22

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-4 (責任者の任命)

(Q21) 卸売販売業における医薬品営業所管理者(管理薬剤師)が本ガイドラインにおける責任者を兼任することは可能か。

#### A2-4

(A21) 可能である。

24

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-5(責任者の任命)

(Q22)本ガイドラインに関連する外部委託業者と取決めが必要かあるか。また、各業者に対する評価表で代用することは可能か。

#### A2-5

(A22)外部委託業者とは本ガイドラインに関する項目を含む取決めを締結し、双方の責務を明確にすること。評価表は外部委託業者の評価には有用であるが、取決めと異なり双方の責務を含まないため、取決めの代用とすることはできない。

25

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-7(責任者の任命)

(Q24)任命された責任者の責務として、2.3.5 ivには「卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する」と記載されているが、**医薬品の回収の責務**は製造販売業者にあると認識してよいか。

#### A2-7

(A24)卸売販売業者の責務は、製造販売業の決定に協力することとであり、その範疇で回収品の客先からの受領や一時的な保管、製造所への配送等の実務を行うことを想定している。

27

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-6(責任者の任命)

(Q23)2.3.5 vi及び5.3.2に「販売先が対象となる医薬品に関する業許可を得ていることを保証する」とありますが、販売先1軒1軒の許可証を確認する必要があるのか。

#### A2-6

(A23)偽造医薬品の流通防止の観点からも、**販売先の許可証を確認する必要がある**。なお、常時取引関係の場合であっても、定期的な確認が必要であるが、その確認の方法については、許可証の写しの確認以外に、業者パンフレット、ホームページの確認(業許可番号、許可有効期限等)などが考えられる。

26

## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

#### GDP2-8(責任者の任命)

(Q25)卸売販売業務を行わない製造販売業者も、本ガイドラインに関する責任者を任命する必要があるか。

#### A2-8

(A25)製造販売業者は、医薬品の市場出荷後、医薬品販売業に渡るまでの医薬品の保管及び供給業務に責任を有するため、**本ガイドラインに関する責任者を任命することが必要である**。

28



## 第2章職員

### 2.3責任者の任命

GDP2-9(責任者の任命)  
(Q26)本ガイドラインで規定された責任者は、全て同一の者を指すのか。

A2-9  
(A26)一人で複数の責任者を兼ねることも可能であるが、企業の規模や業務の内容によっては、複数の責任者を置くことでもよい。その場合、業務量等を勘案して、適切に任命すること。

29

## 第2章職員

### 2.4教育訓練

GDP2-10(教育訓練)  
(Q27)経営陣への教育について、どのレベルの経営陣が対象となるのか。

A2-10  
(A27)当該業務を統括する役員等が対象となる。一般的には、業許可の申請時に製造販売業者、卸売販売業者の**薬事に関する業務を行う役員として登録した者**がそれにあたる。

30

## 第3章設備及び機器

### 3.2施設

GDP3-1(施設)  
(Q28)温度マッピングは、**一定の大きさ以上の施設に対してのみ**実施することによいか。

A3-1  
(A28)**全ての保管施設に対して、温度マッピングを実施する必要**がある。

31

## 第3章設備及び機器

### 3.2施設

GDP3-2(施設)  
(Q29)3.2.1 保管場所は全ての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気の設備を備えること。とあるが、**照度や清浄度等の基準**はあるのか。

A3-2  
(A29)例えば、**労働安全衛生規則604条**では、作業の区分に応じて、照度が以下のように定められている。  
一方、**JIS Z9110**では事務所の照度基準示されており、その中で倉庫については150～300ルクスが必要とされている。

作業の区分	基準
精密な作業	300ルクス以上
普通の作業	150ルクス以上
粗な作業	70ルクス以上

清浄度については、保管品の汚染を防止、作業に差し障りのない作業環境が必要である。

32

## 第3章設備及び機器

### 3.2施設

#### GDP3-3 (施設)

(Q30) 3.2.4の適切なセキュリティレベルはどのような基準で設定すべきか示してほしい。

#### A3-3

(A30) セキュリティ管理には、**入室の記録、施錠管理、ID、パスワード管理やIDカード、指紋や静脈などの生体認証、更には監視カメラの設置やセキュリティ会社への委託**等が挙げられる。

取り扱う製品の構成や当該の事業所で実施すべき業務等についてのリスク評価の結果として、適切なセキュリティレベルを定めることが好ましい。

なお、3.2.4において求められる処分保留の製品、出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品等のセキュリティ管理は、隔離保管及び施錠ができる場所を確保し、表示を行うことが必要である。

33

## 第3章設備及び機器

### 3.3温度及び環境管理

#### GDP3-4 (温度及び環境管理)

(Q31) 具体的なマッピングのポイント、温度データの取得間隔(時間)などの具体例を示してほしい。

#### A3-4

(A31) 具体的に温度マッピングの方法としては、“Temperature mapping of storage areas, Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011”等が参考になる。

34

## 第3章設備及び機器

### 3.3温度及び環境管理

#### GDP3-5 (温度及び環境管理)

(Q32) 医薬品を保管する環境管理として温度と湿度があるが、今後湿度のモニタリングやコントロールを求められる可能性はあるのか。

#### A3-5

(A32) 本ガイドラインでは、医薬品を保管する環境で考慮すべき因子として湿度の管理が記載される。湿度についてはコントロールまでは求められないものの、**保存される医薬品の品質特性や包装形態等を考慮し、必要に応じてモニタリングを行うこと**が望ましい。

35

## 第3章設備及び機器

### 3.4機器

#### GDP3-6 (機器)

(Q33) 3.4.2 項に「校正は、国家計量標準でトレースできるものがあること」とあるが、どのような機器が対象となるか。

#### A3-6

(A33) 本項で示される校正対象となる機器には温度計等が挙げられる。

36

## 第3章設備及び機器

### 3.4機器

GDP3-7 (機器)

(Q34) 3.4.3 警報システム設置は、室温で保管する医薬品のみを扱う場合も必要か。

A3-7

(A34) 室温保管の医薬品であっても、適切に保管することが求められている。それを踏まえ、警報システム設置の必要性については卸売販売業者等がリスク評価の結果として判断すべき事項である。

37

85

## 第3章設備及び機器

### 3.5コンピュータ化システム

GDP3-8 (コンピュータ化システム)

(Q35) 既に使用しているコンピュータ化システムについてはどのよう

A3-8

(A35) 過去の導入時のシステムテストの記録が入手可能であり、その記録からシステムテストが適切に実施されていることが確認可能である。また、日常点検や保守点検の記録から、継続的かつ適切に稼働していることが確認できるのであれば、これらのレビューの結果にもとづき、評価することも可能と考えられる。但し、システムに大きな変更を加えた場合は、再バリデーションが必要である。

38

## 第3章設備及び機器

### 3.5コンピュータ化システム

GDP3-9 (コンピュータ化システム)

(Q36) 3.5.3のシステムへの入力・変更において、変更の記録を残すことを求める必要はないか。

A3-9

(A36) 変更の記録を残すことが求められる。

39

## 第5章業務の実施

### 5.2仕入れ先の適格性評価

GDP5-1 (仕入れ先の適格性評価)

(Q37) 「5.2.2項 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイドラインを遵守していることを確認する」、「5.2.3 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。」と記載されているが、全ての仕入れ先について監査等で適格性を確認する必要があるか。

A5-1

(A37) 全ての仕入れ先について、監査等で適格性を確認する必要がある。

初期評価として、実地による監査の他、他社情報やインターネット上のホームページを確認し、その後リスク評価の結果に基づいて、書面による調査、実地監査等の適切な確認方法を決定することなどが考えられる。

40

## 第5章業務の実施

### 5.3販売先の適格性評価

GDP5-2(販売先の適格性評価)  
(Q38)販売先の許可証の写しの確認の頻度は具体的にどれくらいなのか明示してほしい。

A5-2  
(A38)卸売販売業等における業許可更新のタイミングなど、定期的に確認する必要がある。その頻度についてはリスクに応じて各企業で定めることよい。

41

## 第5章業務の実施

### 5.5保管

GDP5-4(保管)  
(Q40)入荷の状況によっては使用の期限順先出し(FEFO)で判断する場合と先入れ先出し(FIFO)で判断する場合とで、出荷すべき順序が逆転する可能性があるが、どちらを優先すべきか。

A5-4  
(A40)商習慣や各社の考え方に基づいて適切に管理すること。

43

## 第5章業務の実施

### 5.5保管

GDP5-3(保管)  
(Q39)「5.5.6使用の期限が近づいている医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。」とあるが、どの程度をもって使用の期限が近づいたと判断するのか。

A5-3  
(A39)使用の期限の過ぎた医薬品が誤って使用されることのないよう、各医薬品の使用の期限、自社の在庫や納入先の状況等を勘案して適切に管理する必要がある。

42

## 第6章苦情、返品、 偽造の疑いのある医薬品及び回収 6.2苦情及び品質情報

GDP6-1(苦情及び品質情報)  
(Q41)流通に関する苦情は、卸売販売業者がその対応業務を行うことになるのか。

A6-1  
(A41)流通に起因する苦情(例えば、輸送に起因した製品の破損)については、苦情の対象となった流通を管理する卸売販売業者等が対応する必要がある。

44

## 第6章 苦情、返品、 偽造の疑いのある医薬品及び回収 6.3 返却された医薬品

GDP6-2 (返却された医薬品)  
(Q42) 販売先から返却された医薬品に関しては、5項目を満たした場合のみ販売可能とされるが、6.3.2 ii に例示された許容される期間10日以内については何か判断根拠はあるか。

A6-2  
(A42) ここで示された10日は一つの例であり、許容される期間を明示したものではない。許容される期間は契約をもとに決定する必要がある。

45

## 第6章 苦情、返品、 偽造の疑いのある医薬品及び回収 6.5 医薬品の回収

GDP6-4 (医薬品の回収)  
(Q44) 「6.5.3 必要に応じて製品回収に関する手順の有効性を評価すること。」とあるが、**回収シミュレーション**は医療機関を含めた全ての流通経路を対象に実施しなければならぬのか。

A6-4  
(A44) 回収シミュレーションは**回収の手順の有効性を確認する**ために**有効**である。その範囲に医療機関を含む必要があるかどうかは、その目的を達成できるかどうかで考える必要がある。

47

## 第6章 苦情、返品、 偽造の疑いのある医薬品及び回収 6.4 偽造医薬品

GDP6-3 (偽造医薬品)  
(Q43) 6.4.3 「流通経路において発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離し、他のすべての医薬品から離れた**専用区域に保管し、適切に表示すること。**」とあるが、偽造医薬品の専用区域をあらかじめ用意すべきか。また、通常の不合格品とも区別して隔離すべきか。

A6-3  
(A43) あらかじめ偽造医薬品の専用区域を用意することまでは必要ないが、**偽造医薬品が発見された場合は直ちに、隔離する必要がある。**その場合、通常の不合格品とも区別・表示して隔離する必要がある。

46

## 第7章 外部委託業務 7.2 契約委託者

GDP7-1 (契約委託者)  
(Q45) 「7.2 契約委託者は、**必要とされる業務を適切に遂行するという観点で契約受託者の能力を評価し**」とあるが、輸送業者及び物流倉庫業者それぞれに求められる具体的な能力とは何か。

A7-1  
(A45) 委託しようとする業務に関し、本ガイドラインに規定された事項を遂行する能力を指す。具体的には**温度マッピングやモニタリング等の適切な温度管理や、セキュリティ管理、輸送中の温度管理、医薬品の完全性を維持するための能力等**が考えられる。

48

## 第7章外部委託業務

### 7.2 契約委託者

GDP7-2 (契約委託者)  
(Q46)「7.3.3 当該第三者が契約委託者または契約受託者による監査を受けるまでは」とあるがこの監査には**書面調査**も含まれるか。

A7-2  
(A46) **書面調査**も含まれる。

49

## 第9章輸送

### 9.1 原則

GDP9-1 (輸送)  
(Q47) 輸送中の許容可能な温度を証明するために、配送毎に温度ロガーの設置が求められているか。

A9-1  
(A47) その製品に求められる温度条件や製品の特性等を考慮して、リスク評価を行い、適切に判断すること。

50

## 第9章輸送

### 9.2 輸送

GDP9-2 (輸送)  
(Q48) 輸送時の温度逸脱が生じた場合の品質保証上の方法について示してほしい。

A9-2  
(A48) **科学的根拠(安定性データ等)**に基づき、**製品ごとに適切に設定**することが求められる。

51

## 第9章輸送

### 9.2 輸送

GDP9-3 (輸送)  
(Q49) 輸送を委託している場合は、手順書の作成は、卸売販売業者等が作成するのか、または委託先が作成するのか。

A9-3  
(A49) **委託先が作成することが原則**である。委託元は作成された手順書の適切性を確認することが必要である。

52

## 第9章輸送

### 9.2輸送

#### GDP9-4 (輸送)

(Q50)輸送時の一時的温度上昇の発生は避けられなないと考えるが、許容される範囲を示してほしい。

#### A9-4

(A50)一時的な温度上昇が発生した際の状況を確認し、製品の品温への影響、当該医薬品の温度安定性や、一時的温度上昇の許容度等を勘案する必要がある。製品の品質に関する情報を有しているのは製造販売業者であるので、個々の製造販売業者で製品ごとに許容範囲を設定することが望ましい。但し、輸送業者の教育訓練も確実に実施し、極力温度上昇が生じないようなオペレーションに努めることも必要である。

53

## 第9章輸送

### 9.2輸送

#### GDP9-6 (輸送)

(Q52)「9.2.4 流通過程に関与するすべての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。」とあるが、車の運転手順まで作成する必要はあるのか。荷台の空調や開閉の手順のみに留めてもよいか。

#### A9-6

(A52)運転手順まで手順書を作成することは求めないが、運送中のトラブルにより製品の品質に影響を与えることがないよう、車両についてもバッテリーや計器類の点検など始業時点検の手順は必要である。更に、製品の品質を保持するため、荷台の空調や開閉の手順、あるいは清掃等に関して手順書の作成も必要である。

55

## 第9章輸送

### 9.2輸送

#### GDP9-5 (輸送)

(Q51)輸送に関して、本ガイドラインを遵守するために必要とする設備・機器について示してほしい。

#### ↑ガイドライン解説(3)にて説明済み

#### A9-5

(A51)その製品の特性を考慮した温度管理に関する設備機器(例えば、温度ロガー、警報システム等)や輸送中のセキュリティ確保に関する設備等が挙げられる。

54

## 第9章輸送

### 9.2輸送

#### GDP9-7 (輸送)

(Q53)輸送中の温度管理などは卸売販売業者等と輸送業者のいずれが主体的に実施し、責任を持つと理解すればよいか。

#### A9-7

(A53)最終責任は卸売販売業者等にあるが、温度逸脱など輸送中の不具合については、品質取決めによって、卸売販売業者等と輸送業者それぞれが責任を規定しておく必要がある。

56

## 第9章輸送

### 9.3 容器、包装及びびラベル表示

GDP9-8(容器、包装及びびラベル表示)  
(Q54)「出荷元が識別できるようにすること」とは、住所の表記を含むのか。

#### ➡ ガイドライン解説(3)にて説明済み

A9-8  
(Q54) 出荷元の名称だけで識別できるのであれば、必ずしも住所の表記が求められるわけではない。

ご清聴ありがとうございました。



厚生労働行政推進調査事業費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨：

本研究では、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の 3 つの分野の製造管理、品質管理さらに医薬品の流通規制に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込むことで、各製造者の理解、浸透を促し、高品質のそれぞれの製品を流通させることを研究全体の目的としている。

平成 26 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品／細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が実際に運用されることになった。

研究班のこれまでの活動により、GCTP 省令に関しては再生医療等製品の原料となる細胞の供給に限界がある場合があるなどの、医薬品とは異なる特性があることから、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関して留意すべき事項について、平成 27 年 3 月 17 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について」、平成 27 年 7 月 28 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 2)」を発出し、昨年度は、バリデーション又はベリフィケーションの実施において留意すべき事項について、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 3)」(平成 29 年 6 月 29 日) を発出した。

今年度は、これまでの Q&A 作成に係る議論を踏まえて、ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために、Q&A の対象としなかった事項からテーマを選定し、手引書として解説することで、具体的な検討を開始した。

一方、平成 29 年度より、再生医療等製品の無菌操作法の指針の作成を開始した。平成 28 年度に、特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班 (研究代表者：新見伸吾) で「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」が研究成果としてまとめられたことから、この研究成果を参考として、再生医療等製品の無菌操

作に関するガイドラインとしての指針を作成することとした。平成29年度の活動で、「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」（新見班）と、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年4月20日改訂）との比較を行い、再生医療等製品の本質に関わる問題点を明らかにしたので、今年度は、この問題点を中心に議論を進め、新たに再生医療等製品の無菌製造法指針案（日英）を作成した。この指針のQ&Aについても作成作業を行っている。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 並びに日本 PDA 製薬学会

## A. 研究目的

再生医療の分野では、平成 25 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器法）並びに再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全性確保法）が公布され、また平成 26 年にこの 2 法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。

しかしながら、再生医療等製品は通常の医薬品とは異なる特性を有することから、規制当局及び関連業界のより一層の認識の共有のため、新たな指針や Q&A 作成が必要である。また、医薬品、再生医療等製品等の流通がグローバル化している中、適切な品質確保のために、海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を参考に国際整合性の高い知見等を提供することが重要である。

これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、構造設備並びに製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行うこととした。

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice：以下、GCTP 省令）第 14 条バリデーション又はベリフィケーションに規定されたベリフィケーションは、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな品質保証の手法である。この新たなベリフィケーションの運用について解説をするために、研究代表者らの参加した過去の活動では、平成 27 年 3 月 17 日に再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集

（Q&A）について（対象：GCTP 省令全般）、平成 27 年 7 月 28 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について

（その 2）（対象：ベリフィケーション）、平成 29 年 6 月 29 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について

（その 3）を発出してきた。本研究班では、より一層ベリフィケーションに関する取扱いを明確化するため、引き続き検討を進め、ベリフィケーションに関する新たな解説等を作成することを目標とした。

一方、再生医療等製品の無菌操作については、GCTP 省令には、作業の区域として「無菌操作等区域」及び「清浄度管理区域」の定義（第 2 条第 7 項及び第 8 項）があり、また、無菌操作を行う区域の構造設備（第 10 条第 1 項第 4 号及び第 12 号

等)や製造管理(第11条第1項の各号)に関する要件等が規定されている。しかし、再生医療等製品のこれらの定義や無菌操作に関する具体的な指針は規定されていない状況である。他方で、無菌医薬品については、既に「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成23年4月20日改訂)及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成24年11月9日改訂)が発出され、構造設備の設計等に関してはこれらの指針を参照しつつも、再生医療等製品の水準との関連性が明確でない状況にある。再生医療等製品の無菌操作の指針については、平成28年度の研究班「特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究」(研究代表者:新見伸吾)の成果として「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」が作成されたことから、この指針の内容を研究しながら、GCTP省令に求める無菌操作法のガイドラインをまとめることとした。

## B. 研究方法

### B-1. 再生医療等製品のベリフィケーションに係る手引書について

GCTP省令では、これまでのGMPとは異なり新しい概念となる“ベリフィケーション”に対する理解を深めるために、平成29年度は「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その3)」を発出し、ベリフィケーションに関するものとしては、質疑応答集のその2と合わせて詳細

な解説をQ&Aで行なった。加えて、これまでに発出したQ&Aの理解を更に深めるために、ベリフィケーションの実施及び運用に関する手引きとしての解説を作成する準備として、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体から得られたベリフィケーションの理解に対する疑問点の中から、候補となる項目の抽出を行った。その結果、手引書として候補となる3テーマを絞った。

- ① ベリフィケーションの進め方
- ② 品質システムの構築・運用
- ③ 研究用試薬の商業生産への使用

この内、①及び③は検討に時間を要すことから、今年度はテーマ②について、その解説案を作成した。

### B-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

GCTP省令に規定される無菌操作に係る構造設備及び製造管理の要件に見合う水準を作成するため、平成29年度では、無菌医薬品に関する指針を対照として、細胞や組織を取り扱うという特性から両者の無菌管理の考え方を比較検討することとした。その際、平成28年度に「特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究」に係る研究班(研究代表者:新見伸吾)で研究成果としてまとめられた「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」を用い、無菌医薬品に関する指針と比較検討することが適切と判断し、本文章を精査するところより進めた。なお、

無菌管理について国際的な整合性を意識する必要性から、作成した案について、海外の専門家の意見を参考として求めるために、英訳を行った。

## C. 研究結果

### C-1. 再生医療等製品のベリフィケーションに係る手引書について

手引書で解説するテーマの候補（① ベリフィケーションの進め方、② 品質システムの構築・運用、③ 研究用試薬の商業生産への使用）の内、平成 30 年度は品質システムの構築・運用に絞って、解説書に掲載する案を作成した。

品質システムの構築・運用のテーマについては、知識管理の具体的な方法についても問題点として挙げられたことから、テーマの中に 2 つの事項を含めた。

ベリフィケーションの全体的なシステムを解説した文書である「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)」には、品質システムの構築とベリフィケーションを継続する上での知識管理の重要性が概念図で示されている。

品質システムを構築する上で重要な要素は、GCTP 省令に規定する組織体制、文書管理（製品標準書含む）、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良、製品品質の照査及び品質リスクマネジメントである。これらが適切に運用されるよう体制整備することが、品質システム構築の基礎となる。加えて、薬食監麻発

0830 第 1 号（平成 25 年 8 月 30 日）で、新たに GMP の管理に追加された原料等の供給者管理も GCTP の管理の参考となる。以上は、「GMP 調査要領の制定について」

（薬食監麻発 0216 第 7 号）の品質管理監督システムに記載される事項であるが、医薬品品質システム（ICH Q10、以下「PQS」）の要素（品質方針、品質マネジメント構築文書、経営陣の責任等）は、規制上では、まだ求められていないため、手引書の解説には含めない。

一方、知識管理は PQS の要素である他、ICH Q8 でも重要な位置付けとして定義される。ベリフィケーションは、製品の品質に係る変動要因が十分に特定されていない場合に選択するという性質から、開発段階での知識の他、毎回のベリフィケーションで得られた知識を活用することによって、管理戦略のさらなる確立に向けて進めるとともに、将来的にプロセスバリデーションとして終結することが可能となる。

知識管理の情報源には開発段階の情報その他、技術移転、実製造の経験、変更管理、品質情報、逸脱管理等の日常の GCTP 活動の情報が含まれることから、知識管理の体制を構築することは、即ち、医薬品開発、技術移転、商業生産の各活動を確実に実行するための体制を整え、そこで発生する記録を手順に従って活用し、保管することを意味する。従って、知識管理のための特別な体制を新たに求めているものでないことに留意することが重要である。

再生医療等製品の製造を行うにあたって、知識管理を含め品質システムを構築、運用することは、開発段階で得た知識を確実に製造に移転し、商業生産においてロットごとの製造でモニタリングした情報を評価し、次のロットのための管理戦略を改善し、次のロットの製造に繋げるという継続的改善のループを回しながら、得た情報を活用、保管するという体制を作ることが重要となる。管理戦略の継続的改善においては、薬事手続きの必要性を考慮した変更マネジメントが重要であり、これについては、ベリフィケーションに係る質疑応答集のその3に既に説明されている。

毎回のベリフィケーションの報告書及びこれらをまとめた年次報告書が形式化された知識の例となる。

## C-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で作成された「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」（新見班）は、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の基本思想に準ずるも、再生医療等製品の特性を考慮して検討された。昨年度、比較検討した結果、無菌医薬品の指針の記載と異なる主な点は、GCTP 省令の区域に依存する清浄度区分、生きた細胞を製品にすることに依存する製造管理、及び無菌管理としてのプロセスシミュレーション

(PST) が挙げられたことから、更に議論を進め、新たな指針案として結論した。

## 清浄度区分及び生細胞を製品にすることに依存する製造管理について

GMP 省令には、無菌医薬品に関わる清浄度区域を具体的に定義したものはなく、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に、重要区域及び直接支援区域からなる無菌操作区域とその他の支援区域が定義されている。一方、GCTP 省令中には、清浄度を規定する名称として、無菌操作等区域と清浄度管理区域が規定される。無菌操作等区域は、無菌医薬品における重要区域と同意義であるが、出発原料としての細胞は必ずしも無菌性が保証されないという状況が伴う。一方、清浄度管理区域は、無菌医薬品における直接支援区域（重要区域のバックグラウンド）及びその他の支援区域が該当し、清浄度管理区域の清浄度は、そこで行われる作業に応じて複数の選択肢があるという位置付けにしたが、この思想は医薬品の無菌管理と同様であることを国内外の無菌管理に係るガイドラインで確認した。これに伴い、当初の指針案で清浄度管理区域(1)と(2)に分けていたが、GCTP 省令との整合等を考慮して清浄度管理区域のみの表現とした。

生細胞を製品にすることに係る製造管理については、潜在的に汚染、特に微生物汚染が伴うものを出発原料として用い、一般の無菌医薬品のような滅菌工程を経

ることなく、培養工程を経て、最終的に無菌の再生医療等製品として出荷するため、その基本思想を審査部とも擦り合わせた。潜在的に汚染が伴う出発原料から開始する製造工程では、比較的上流の工程では、バイオーバーデンを抑え、最終製品に近い下流工程で、無菌状態を保証するという管理の考え方となる。この場合、出発原料以外の外来性の汚染は防ぐ必要があり、この点においては、無菌医薬品の無菌管理と考え方を同じくするものであるという見解に至った。管理の考え方としては、工程を通してリスクベースで管理方法を設定するが、無菌環境の考え方は工程を通じて一貫したものであるべきという立場をとる。今後の対応としては、リスクに応じた無菌管理の具体的な方法を解説するQ&A等の策定が求められるため、Q&A(案)について検討を進めている。

#### プロセスシミュレーションテスト (PST)

PSTは、無菌操作の環境を含めた設計の検証とともに、作業者のスキルの認定の位置付けとして重要であり、「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」では、少なくとも年1回と提案している一方、無菌医薬品の指針では、少なくとも半年に1回と規定している。無菌医薬品のように充填機が設置される充填ラインの場合と再生医療等製品で通常用いられる安全キャビネットによる培養操作の場合とでのPSTに対する考え方の違いについてはさらなる議論が必要であるが、頻度だけの

問題でなく、2017年にECに採択されたATMP GMP (“Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products”, EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice)でPSTの項に規定される以下の要件を重要な示唆として、適切な水準を総合的に決定する必要があると考えられた。これについては、検討の結果、ATMP GMPの考えを参考として、実施頻度は半年に1回を下回らないこととし、頻度を減ずる合理的な理由があれば、リスク評価とともに正当化しておく必要性を規定した。その他、製品への汚染のリスクや、培養期間のモディファイ等、再生医療等製品(細胞・組織)の特性を考慮し、リスクベースで正当化する水準で規定した。

#### D. 考察

ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために「手引き」として解説書を作成するに当たって、業界団体から得られた情報から、候補となる項目を抽出してきた。これまでのQ&Aでは採用することができなかったが、わかりやすい説明が必要と思われる項目として

- ・ベリフィケーションの進め方の実際
- ・報告書のまとめ方
- ・具体的な試薬の管理
- ・具体的な注意点

などに関する事項が浮かび上がっている。

この背景としては、ベリフィケーションの理解が浸透していないことに加えて、規制当局側への程度の報告が求められているのかがわからないという不安なども影響していると考えられるので、製造業者への更なる周知を図っていく必要がある。

再生医療等製品の無菌操作に関する指針の作成に関しては、平成 29 年度より「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に記載される無菌操作の管理における基本思想をもとに、「特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」に係る研究班の研究成果である「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」（新見班）を参照しながら、再生医療等製品として特に細胞を取り扱う場合の現実的な問題点を明確にしてきた。その結果、潜在的な汚染が考えうる細胞を出発物資としても、外来性の汚染を防止する観点から、医薬品の無菌管理の基本思想を取り入れるべきであるが、再生医療等製品の特性から、具体的運用についてはリスクに応じて設定するのが適切であるとの結論に至り、その概念を反映した「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）」を完成した。なお、指針に対する理解をより深めるために、指針を補足するための Q&A（案）の検討も進めている。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許出願

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 添付資料

1. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）
2. 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針(案)の Q&A(案)（検討中）



## 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）

PMDA 最終調整版

履歴：

平成 30 年	6 月 11 日	第 1.4 版	班会議委員宛配信用
平成 31 年	2 月 12 日	第 1.5 版	第 5 回班会議配信用（修正 5.1 グレード A、14 微生物迅速試験法）
平成 31 年	2 月 22 日	第 1.6 版	第 5 回班会議後 5.4.3.7)削除
平成 31 年	3 月 5 日	第 1.7 版	記載整備

## 目 次

1. 序論
2. 適用範囲
3. 用語の定義又は説明
4. 要求事項
  - 4.1. 製造環境
  - 4.2. 原料等及び操作
  - 4.3. 微生物管理試験
5. 製品の作業所
  - 5.1. 作業所の分類
  - 5.2. 構造設備
  - 5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備の分類
  - 5.4. 環境モニタリング
6. 製造設備及びユーティリティ
  - 6.1. 一般要件
  - 6.2. 適格性評価
  - 6.3. 維持管理
  - 6.4. 校正
  - 6.5. 変更管理
7. 作業所の衛生管理
  - 7.1. 洗浄剤及び消毒剤
  - 7.2. 清浄化及び消毒
  - 7.3. 手順のバリデーション
  - 7.4. 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング
8. 職員
  - 8.1. 職員の教育訓練
  - 8.2. 職員の健康管理
  - 8.3. 職員の監督
9. 更衣
  - 9.1. 一般要件
  - 9.2. 開放式設備を用いる場合
  - 9.3. アイソレータシステムを用いる場合
10. 原料等及び工程資材の管理
  - 10.1. 一般要件

- 10.2. 出発原料としてのヒト細胞
- 10.3. 細胞以外の原料等
- 10.4. 工程資材
- 10.5. 滅菌
- 10.6. 供給者管理
- 11. 無菌操作要件
  - 11.1. 一般要件
  - 11.2.原料等及び工程資材の搬入
  - 11.3. 無菌操作等区域の開放作業
  - 11.4. 充てん・包装
  - 11.5. 保管
- 12. 無菌操作工程の適格性評価
  - 12.1. 一般要件
  - 12.2. 無菌操作工程の適格性評価方法
- 13. 微生物学的試験
  - 13.1. 無菌試験
  - 13.2. マイコプラズマ否定試験
  - 13.3. エンドトキシン試験
- 14. 微生物迅速試験法
  - 14.1. 微生物迅速試験法の適用
  - 14.2. 微生物迅速試験法のバリデーション

**【参考情報】**

- A1. HEPA フィルターの完全性
  - A1.1. 品質証明
  - A1.2. フィルター据付け時の試験及び定期試験
- A2. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理
  - A2.1. 一般要件
  - A2.2. 保管及び輸送のための容器
  - A2.3. 容器への投入，容器からの取出し作業
  - A2.4. 保管及び輸送の条件
- A3. 滅菌工程
  - A3.1. 高圧蒸気滅菌
  - A3.2. 乾熱滅菌
  - A3.3. 電子線， $\gamma$ 線滅菌
  - A3.4. その他の滅菌法

- A4. 無菌製造設備の定置洗浄化 (CIP)
  - A4.1. CIP 対応の設計要点
  - A4.2. 洗浄剤の選定
  - A4.3. CIP 工程パラメータ
  - A4.4. 日常管理
  - A4.5. 保守・管理
  - A4.6. 職員の教育訓練
- A5. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌 (SIP)
  - A5.1. 一般要件
  - A5.2. CIP 対応の設計要点
  - A5.3. 日常管理
  - A5.4. 保守・管理
  - A5.5. 職員の教育訓練
- A6. 無菌充てん工程
  - A6.1 一般要件
  - A6.2 液体充てん工程
- A7. ろ過滅菌工程
  - A7.1. 液体ろ過滅菌工程
  - A7.2. 空気その他ガス
- A8. バイオハザード対策用キャビネット／アイソレータシステム／バリアシステム／ブローフィルシール
  - A8.1. バイオハザード対策用キャビネット (安全キャビネット)
  - A8.2. アイソレータシステム
  - A8.3. アクセス制限バリアシステム (RABS)
  - A8.4. ブローフィルシール
- A9. 製薬用水
  - A9.1. 製薬用水設備の基本設計の留意点
  - A9.2. 製薬用水のバリデーション
  - A9.3. 製薬用水の日常管理
  - A9.4. 製薬用水設備に係る職員の教育訓練
  - A9.5. 製薬用設備の維持管理
  - A9.6. 変更管理
  - A9.7. 逸脱管理
- A10. 有害生物管理
  - A10.1. 一般要件
  - A10.2. 有害生物管理プログラム

- A10.3. 管理プログラムから逸脱した場合の対策
  - A11. バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策
    - A11.1. バイオセーフティレベル
    - A11.2. バイオセキュリティ対策
    - A11.3. 微生物等安全管理区域（管理区域）
    - A11.4. BSL1 施設に対する一般要件
    - A11.5. BSL2 施設に対する一般要件
    - A11.6. BSL3 施設に対する一般要件
    - A11.7. 緊急時の対策
    - A11.8. 教育訓練
  - A12. 試験検査
    - A12.1. 不溶性微粒子
    - A12.2. 容器完全性
    - A12.3. 外観検査
- B. 改訂履歴

## 1. 序論

本指針は、再生医療等製品の製造に係る製造業者及び薬事監視員に対して無菌性保証に関する基本的な考え方及び製造管理のあり方を示し、再生医療等製品に係る品質の確保に資することを目的とする。

再生医療等製品は、主に、ヒト由来の細胞・組織から得た、生きた細胞等を用いるため、多くの点で医薬品と異なる特性を有する。例えば、製造において最終滅菌法やろ過滅菌法にて製品を無菌化できないため、製造開始から出荷まで、全工程を通して無菌操作を行う必要がある。その際、できる限り外部からの微生物等の混入リスクが低減できる、製造工程、構造設備あるいは工程資材等を設計・導入し、継続的に運用することが求められる。

一方で、再生医療等製品の製造工程では、単純な対数的増殖を進める増幅（拡大）培養とは異なり、不安定な幹細胞・体性細胞を目的の機能を有する細胞へと変化させる等の工程を含んでいる。そのため、原料である細胞に対しては速やかな作業が必要であり、無菌性確保のための処置や作業に長く時間をかけられない場合がある。

再生医療等製品は、生きた細胞そのものが期待される効能効果・性能発揮をするため、多様で複雑な品質特性を有する。一方、試験にて品質特性を正確に把握することは容易ではないことから、従来の無菌医薬品製造とは異なり、種々の操作においては、操作環境並びに動作が細胞品質特性に変動を生じさせるリスクが存在する。そのため、再生医療等製

品の製造工程の管理では、ロット内の製品間における品質の均質性を維持するため、操作時間の変動による細胞品質の変化について留意し、環境や動作の再現性・互換性を確認する必要がある。さらには、再生医療等製品の製造工程の多くは、主に作業者による手作業となるため、取り扱う細胞の特性や実施する培養作業の本質的な理解が十分でないと、一定の製品品質の製品を製造ごとに得ることは容易でない。よって、製造管理及び品質管理の従事者の教育訓練のレベルが製品品質に大きく影響することを理解し、製造工程を管理することが重要である。特に、原料に均一性がなく、製造工程の変動パラメータが製造の初期に明確にできない場合もあり、種々の工程において限られたロットで製造プロセスの堅牢性を確認することが困難な場合が多い。このような場合、個々の製品の品質特性や作業手順、方法又は作業環境等を考慮し、製造活動の中で品質の確認を行い、製品の品質を確保することが重要である。また、再生医療等製品の形態や製造方法は多様であり、その無菌操作における微生物汚染のリスクを、画一的な方法で評価することは、一般的に困難である。よって、個々の製品の特性や製造方法に応じた実効的な管理ができるよう、無菌性保証に係る管理戦略を確立することが必要である。

最終製品の品質確保においては、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 26 年厚生労働省令第 93 号）（以下「GCTP 省令」という。）に則り一貫した品質システムを構築した上で、製品の特性に応じて適切な製造管理及び品質管理を実施、運用する必要がある。本指針においては、GCTP 省令に準じ、品質システムの中でも特に、無菌性維持に関する考え方を示す。なお、GCTP 省令、規制当局からの通知等による要求事項以外は、本指針と同等以上の、又は合理的な根拠に基づく他の方法により製品の品質が確保される場合においては、一律に本指針に示す方法の適用を求めものではない。

## 2. 適用範囲

本指針は、無菌操作法により再生医療等製品の製造を行う製造所での、構造設備並びに製造管理及び品質管理に適用する。ただし本指針における再生医療等製品は、遺伝子治療を目的として人の細胞に導入して使用する製品を除く。

## 3. 用語の定義又は説明

**3.1. アイソレータシステム：** 製品への汚染を防止する構造設備のバリア形態で、原則として外部に対して開放部が無く、物品の導入出時においても外部との隔絶が維持される、無菌操作等区域を構成する構造設備の方式。

**3.2. 開放式（構造設備）：** 製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態で、外部に対して開放部がある無菌操作等区域を構成する構造設備の方式。

**3.3. 原料等：** 原料，材料，原材料及びその他の試薬の総称をいう。例えば，原料には出発原料としてのヒト細胞，材料には足場材料等，原材料には培地・培地添加成分(血清添加物，成長因子，サイトカイン等)，その他の試薬として緩衝溶液・酵素等が該当する。

**3.4. 構造設備：** 作業所における製造に必要な環境を維持するための建築物並びに設備。作業室や管理室等のレイアウトに加え，各作業室の仕様や清浄度維持に必要な空調システムを含んでいる。

**3.5. 工程資材：** 製品及び中間製品に直接あるいは間接的に接触し，無菌性の確保に影響を及ぼす資材で，「原料等」に含まれないものをいう。例えば，培養フラスコ，遠心チューブ，ピペット，チップ，フィルター，製品が直接接触する容器（1次容器），あるいは培地・培地添加成分の保存容器等が該当する。本指針では，最終製品に含まれる，GCTP省令の「資材」に相当する1次容器も工程資材に含める。

**3.6. 作業所／作業室：** 作業所とは，製造作業を行う場所を指す。作業所のうち作業室は，作業所のうち製造作業を行う個々の部屋をいう。製品の種類，剤型及び製造工程に応じ，塵埃又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有している。

**3.7. 消毒：** 一般的には，病原菌など有害な微生物を除去，死滅，無害化することであり，本指針では対象物又は対象物の表面等の局所的な部位に生存する微生物を減少させることを指す。

**3.8. 除染：** 空間や作業室を含む構造設備内に生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルにまで減少させる処理を指す。

**3.9. 清浄：** 浮遊微粒子及び微生物などが低減されており、品質に影響を与えない状態。

**3.10. 清浄化：** 品質に影響しうる汚れや粒子などの異物を取り除くことで，キャリーオーバーを含む汚染の原因とならないように処理すること。清掃や無菌化等の必要な処理が実施される。

**3.11. 清浄度：** 浮遊微粒子及び微生物などが品質に影響を与える汚染の度合い。

**3.12. 清浄度管理区域：** 作業所のうち、製品等（無菌操作により取り扱う必要のあるものを除く。）の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が作業所内の空気に触れる場所。：平成二十六年厚生労働省令第九十三号。再生医療等製品の製造管理 及び品質管理

の基準に関する省令。

**3.13. 清浄度レベル：** 本指針では環境空気の単位体積当たりに含まれる浮遊粒子数とモニタリング手法に応じた微生物コロニー数とによって区分された清浄度の階級。

**3.14. 清掃：** 空間に対して、主に異物を取り除く処理を指す。

**3.15. バリア形態：** 対象となる構造設備において、外部からの汚染を防止（バリア）する形態。

**3.16. バリア性能：** バリア形態により変化する汚染防止の能力。

**3.17. 無菌化：** 汚染源を消毒又は除染・滅菌により無菌状態（Aseptic な状態）に処理すること。

**3.18. 無菌性：** 本指針においては外来性の菌汚染が無いこと。

**3.19. 無菌操作等区域：** 作業所のうち、無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所。：平成二十六年厚生労働省令第九十三号。再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令。

**3.20. 有害生物：** 製造環境にとって不要な動物（小動物や昆虫類等）の総称。

**3.21. 連続モニタリング：** 計画された対象期間又は時間において、連続的に実施されるモニタリング。

**3.22. ろ過滅菌用フィルター：** 微生物捕捉性能が検証されたフィルターを指す。一般に、適切な条件下で培養された指標菌 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NBRC 14213)又はこれより小さな適切な菌を用いて、フィルターの有効ろ過単位面積( $\text{cm}^2$ )当たり  $10^7$  CFU 以上をチャレンジし、フィルターの二次側に無菌のろ液が得られることを保証する。

#### 4. 要求事項

再生医療等製品の無菌性を保証するためには、製造における環境、原料等及び工程資材、操作に対し品質リスクマネジメントを実施することで、製品に対する微生物汚染リスクを



低減し、試験及び検査の適切な実施により評価することが求められる。

GCTP 省令に適合するためには、上述を考慮し、適切な組織構成、手順、工程、資源等を用意し、製品の無菌性を保証する信頼性を確保すること。その際、工程中での製品の微生物汚染を回避するために必要な管理基準を設定し、適切な製造管理及び品質管理に係る体制を構築すること。また、各製造所、各製品における固有のリスクに柔軟に対応した、適切な検証方法を含むこと。

適切な製造管理及び品質管理を実現するために、以下の項目を満たすこと。

#### **4.1. 製造環境**

##### **1) 作業所の環境 (5章)**

製品の無菌性を維持するために作業所の環境基準を決定し、適切に汚染リスクを低下させる構造設備をもって作業所を構築し、維持されていることをモニタリングし、確認すること。

##### **2) 製造設備及びユーティリティ (6章)**

作業所に設置される製造設備及びユーティリティは、設置環境における清浄度を満たすよう設計し検証すること。

##### **3) 作業所の衛生管理 (7章)**

作業所では、種々の定常的な生産活動により清浄度が低下するため、日常的又は定期的に適切な清浄化をもって作業所を管理すること。また、メンテナンスやトラブル等の非定常的な負荷に対しても、適切に清浄度を回復できること。

##### **4) 職員 (8章)**

製造に従事する職員は、製造環境の維持に必要な知識及び技能を有していること。また、作業時においては作業に適した健康状態であること。

##### **5) 更衣 (9章)**

作業者は作業所並びに製品に対する汚染源となるため、更衣により適切に汚染リスクを低下させること。

#### **4.2. 原料等及び操作**

##### **1) 原料等及び工程資材の管理 (10章)**

製造工程で使用する原料等及び工程資材については、用途、使用される環境、製品との接触の有無等を考慮して、製品の無菌性を保証できるよう適切な管理手順を構築すること。

## 2) 無菌操作要件 (11章)

再生医療等製品の製造工程における無菌操作では、微生物汚染リスクを低減するために、作業の種類に応じて適切な清浄度の環境で作業すること。また、作業を行う環境への原料等及び工程資材の搬入に関わる消毒又は除染・滅菌の手順及び動線を設定し、搬入による微生物の持ち込みを回避すること。

## 3) 無菌操作工程の適格性評価 (12章)

製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程における作業手順、構造設備、原料等及び工程資材、及び職員等を管理するシステムを設計し、適切な時期にバリデーションを行い、無菌操作工程の適格性を確認・評価すること。必要に応じて、計画的に製造開始後の重要工程パラメータ、環境モニタリングデータ、職員の動作、原料等及び工程資材の受入管理状態などの品質情報を継続的にモニタリングすることで、適格性評価を補完すること。

## 4.3. 微生物管理試験 (13章, 14章)

工程内管理試験及び出荷試験において、微生物学的試験法により無菌性を保証するシステムを構築すること。試験結果の判定に時間的制約等がある場合には、微生物迅速試験法の採用を検討すること。

## 5. 製品の作業所

### 5.1. 作業所の分類

再生医療等製品に係る作業所は、外部からの浮遊微粒子及び微生物による汚染の程度が、定められた限度内に維持されるよう管理された区域であり、その作業内容により、無菌操作等区域と清浄度管理区域に分類される。

- 1) 無菌操作等区域は、無菌操作（製品等および資材並びにこれらと直接接する面が環境に曝露される製造作業）を行う領域であり、微生物及び微粒子を許容レベル以下に制御するために、供給する空気、原料及び資材、構造設備並びに職員を高度に管理した環境であり、無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（以下、無菌医薬品製造指針）における、グレード A 環境にすること。
- 2) 清浄度管理区域は、区域の役割に応じてさらに分類され、役割に応じた清浄度レベルが要求される。無菌医薬品製造指針の清浄度レベルの範囲（グレード A～D）から、作業内容に適した清浄度レベルを設定すること。また、隣接する無菌操作等区域を構成する構造設備のバリア形態（開放式／アイソレータシステム）により清浄度レベルの下限が異なることに注意すること。構造設備のバリア形態については「5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備」を参照のこと。

- 3) 各清浄度レベルに求められる環境微生物の管理基準は、モニタリング手法に応じて無菌医薬品製造指針を参照し、適切に決定すること。

#### 5.1.1. 無菌操作等区域

無菌操作等区域は、製品への汚染を直接的に防止する構造設備を用いて、製造作業において製品の無菌性が維持できるよう設計されなければならない。

- 1) 製品、原料等及び工程資材が環境に開放されることにより、製品の無菌性に直接影響を与える空間となる領域を無菌操作等区域とする。気流がある場合は、その上流側を含む空間とする。
- 2) 無菌操作等区域は、構造設備のバリア性能に影響を与える、少なくとも内部操作に伴う外乱を抽出し、開放操作におけるリスクアセスメントにおいて、清浄度が管理基準を満たすことを評価すること。開放を伴わない作業に対しては、必要に応じて開放操作を開始する前に、非作業時の状態に清浄度が回復するための条件を明確化すること。
- 3) 無菌操作等区域の設定においては、無菌操作等区域の汚染に対するリスクアセスメントを実施し、汚染リスクを可能な限り低減する構造設備を検討すること。リスクアセスメントは汚染リスク全般に対し実施されるが、その中で、次の項目についての確認を含むこと。
  - ① 工程資材（外装表面）のバイオーバーデンレベル
  - ② 職員の入室頻度
  - ③ 気流の方向/境界部分においてキャリーオーバーされる可能性
  - ④ 微粒子数の回復時間
- 4) 製品の無菌性を確保する上で特に重要な箇所をリスクアセスメントにより特定し、浮遊微粒子数及び微生物数について適切な方法及び頻度によりモニタリングを行うこと。開放作業中に無菌操作等区域を直接測定することが困難な場合は、例えば、作業履歴を反映するモニタリングポイントや無菌性に影響を与える外乱要因等のモニタリングを組み合わせることで、清浄度の適格性が検証されたワーストケースと比較できること。
- 5) 粉末を扱う製造作業においては、稼働時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合がある。そのような場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

#### 5.1.2. 清浄度管理区域

- 1) 清浄度管理区域は、無菌操作等区域の支援区域であるほか、滅菌前の工程資材が、環境に開放される製造作業を含む区域である。無菌操作等区域に隣接し、上位の清浄度

への影響を考慮すべき区域と、無菌操作等区域に隣接せず、滅菌前の細胞以外の原料等又は工程資材に係る調製を行う区域や、無菌操作等区域で使用する機器、器具等を洗浄する区域等から構成される。

- 2) 清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義される場合、清浄度レベルの設定においては、製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態に加え、支援作業が与える影響を考慮すること。開放式の構造設備内で無菌操作が行われる場合は無菌操作等区域のバックグラウンドをグレード B とし、アイソレータシステムのように原則として開放部位を持たない構造設備又はそれと同等の環境下で無菌操作が行われる場合は、品質リスクに応じてグレード D 以上の清浄度レベルを設定すること。

無菌操作等区域の清浄度に対する影響度について行うリスクアセスメントに際しては、上位の清浄度への汚染リスクを低減するために、次の項目についての確認を含むこと。

- ① 工程資材のバイオバーデンレベル
  - ② 職員の出入り頻度
  - ③ 境界部分におけるバイオバーデンのキャリーオーバー
  - ④ 微粒子数の回復時間
- 3) 清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義されない区域の場合は、当該区域における作業に適切な清浄度レベルを設定すること。なお、当該区域内にて処理された対象物に伴い製品に混入する恐れのある異物が確実に除去できない場合は、グレード C 以上の管理基準とすること。
  - 4) 秤量や滅菌前の調製工程はグレード C 以上の環境で行うことが望ましい。粉体を扱うことにより、作業時に浮遊微粒子数の規定を満足することができない場合においては、空気のサンプリング箇所を工夫する、粉末がない状態で測定を行う等の方法により、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握し、目的とする空気の品質が維持されていることを確認すること。

## 5.2. 構造設備

本指針における構造設備とは、作業所における製造に必要な環境を維持するための建築物ならびに設備である。作業室や管理室等のレイアウトに加え、各作業室の仕様や清浄度維持に必要な空調システムを含んでいる。

本指針は外来性の菌汚染リスクを管理対象としているが、再生医療等製品の製造においては、非滅菌の生物由来原料を用いるケースも想定される。これらの取扱いにおいては本指針に加え、少なくとも「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」、「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」（平成 12 年 2 月 14 日医薬監第 14 号）、その他関連する規定などを参考にすること。

### 5.2.1. 一般要件

- 1) 再生医療等製品に係る製品を製造するための区域は、清浄度管理区域と無菌操作等区域に分類される。  
清浄度管理区域と無菌操作等区域には、そこで行われる作業に対して適切な清浄度レベルを維持するため、HEPA フィルター等の適切なフィルターによりろ過した空気を供給し、適切な差圧を設けるかバリア性能をもたせるとともに、差圧やバリア性能が維持されていることを監視できるようにすること。
- 2) 汚染リスクと、清浄度を維持する目的に応じて、清浄化（清掃）、消毒又は除染・滅菌が可能な構造とすること。
- 3) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域はトイレ、飲食等を行う場所から明確に区分されていること。
- 4) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域は作業毎に明確に区分され適切な広さを有すること。
- 5) 職員、製品等及び工程資材、廃棄物等の流れ並びにそれらの管理が容易になるよう、かつ各動線の交錯が少なくなるような設備の配置を考慮すること。
- 6) 機器、器具等の清浄品と非清浄品、滅菌品と非滅菌品との混同など、逸脱を予防するような運用又は区画を考慮すること。
- 7) 清浄化及び維持管理が容易な構造とし、設計された機能及び性能を維持できるように定期的に点検を行い、必要に応じてメンテナンスすること。
- 8) 無菌操作等区域のバックグラウンドに設定された部屋については、設定された清浄度の管理基準を満たすために重要なシール部やパッキン類に注意すること。また、結露を防止するための断熱材についても有効に機能するように注意すること。
- 9) 天井は効果的にシールされていること。
- 10) 気流を妨げる又は粒子あるいは微生物がたまる凹凸構造、窓、扉周り等の横棧の設置は、清浄化の妨げとなるため可能な限り避けること。やむを得ない場合は容易に清掃できる構造とすること。無菌操作等区域にスライディングドアを設置する場合には、発塵がないことを確認すること。
- 11) 更衣区域、衣類保管及び衣類処分のための適切な場所を設けること。
- 12) 無菌操作法に係る作業を無菌操作等区域外から観察できるように、ガラス等の窓、ビデオカメラ等を適切に設置すること。
- 13) 開放状態にある容器又は製品の暴露を最小限にとどめると同時に、無菌操作等区域に設置される設備は作業を行う職員や維持管理のための職員のアクセスが容易な配置とすること。
- 14) 無菌操作等区域の近傍に設置する必要のない備品、機器及び器具は無菌操作等区域から離すこと。

- 15) 清浄度管理区域における各作業室は、当該室と直接関係のない職員の日常的な通路とならないように、廊下を適切に配置すること。
- 16) 機器・器具の洗浄、消毒又は除染・滅菌の為の設備並びに廃液等の処理は、時間的、空間的な独立性を考慮し、作業時の清浄度に影響を与えないこと。
- 17) 壁、床及び天井の表面は、清掃可能で洗浄剤や消毒剤・除染剤等に耐える材質であること。
- 18) 無菌操作等区域には排水口や流しを設置しないこと。グレード B の管理区域は、原則として排水口や流しを設置せず、やむを得ず排水口を設ける必要がある場合は、排水口からの汚染を防止できる必要な構造とすること。  
また、グレード C 及び D の管理区域に排水口を設ける場合には、清掃が容易で消毒ができるトラップ及び排水の逆流を防ぐ装置を有するなど、排水口からの汚染防止を考慮すること。  
床に溝を設ける場合には浅く、清掃が容易な構造であること。
- 19) パイプやダクト、その他のユーティリティを設置する場合は、奥まった部分など、清掃が困難な表面が無いようにすること。
- 20) 温度及び相対湿度は作業所における職員の快適性及び微生物汚染の潜在的リスクに直接的な影響を及ぼす。そのため無菌操作等区域及び清浄度管理区域は、それらの管理基準を適切に設け、維持、管理及びモニタリングを行うこと。
- 21) 各区域の清浄度を維持するために、区域の室圧は扉などで隣接する清浄度の管理基準の低い区域の室圧よりも高く設定すること。ただし、封じ込め施設の場合はこの限りではない。構造上差圧の確保が難しい場合は、清浄度レベルの高い区域から隣接する清浄度レベルの低い区域への換気方向を確保すること。
- 22) バイオセーフティの観点から異なる要求がある場合は、エアロック等を組み合わせることで、封じ込め及び清浄度の管理基準を満たす構造設備を構築すること。
- 23) 清浄度管理区域と清浄度管理区域に隣接する区域とはエアロックにより分離すること。清浄度管理区域と清浄度管理区域に隣接する部屋との間には、原料等、滅菌済みの工程資材、滅菌が困難な工程資材等の受渡しのため、必要に応じて、消毒又は除染・滅菌作業のためのパスルームやパスボックスを設けること。
- 24) パスボックス内の清浄度は使用目的に応じて定めること。
- 25) エアロック扉には同時に開かないような装置（機械式、電気式のほか目視又は音を利用した方式等）を備えること。
- 26) 着衣を行う空間の微粒子濃度はその着衣により作業する部屋の微粒子清浄度（非作業時の）と同じとすること。更衣室とする場合はエアロックの機能を設けること。
- 27) 更衣に伴う一時的な微粒子の増加を速やかに低減させるため、着衣を行う空間の容積や換気回数（回復時間）を考慮すること。空気を上部から供給し下部から排気することが望ましい。

- 28) 開放式の無菌操作等区域に隣接するグレード B の清浄度管理区域の更衣は進入と退出を物理的に分離することが望ましい。ただし、入出の時間をずらすことで対応することもできる。
- 29) 更衣室は、作業する部屋の清浄度に合わせ適切に設けること。同じ清浄度内でも原料等及び工程資材、製品などへの交叉汚染のリスクがある場合には必要に応じて、別途更衣室を設けることが望ましい。
- 30) 原料等の秤量作業又は工程資材の洗浄作業を行う部屋は隣接する他の部屋への影響を考慮し、シール性や気流方向に注意すること。
- 31) 無菌操作等区域の構造設備は、開放状態の製品の暴露及び職員の介入が可能な限り少なくなるような設計を心がけること。
- 32) 無菌操作等区域においては、製品及び工程資材等の重要表面（製品と接触する或いは製品が触れる雰囲気と接触する表面）の無菌性を維持するような気流パターンとすること。

#### 5.2.2. 空調システム

- 1) 空調システムは、扉の開閉、製造設備の運転等製造作業に由来する短期的な変動に対してのみならず、外気条件の季節変動、設備の経年変化等の長期的な変動に対しても、常に適切に稼働する状態にあるよう維持されなければならない。
- 2) 空調システム及びその管理プログラムの基本要素には、温度、相対湿度、風量、換気回数、一方向気流、室間差圧、HEPA フィルターの完全性、浮遊微粒子数、微生物等が含まれる。
- 3) 空調システムは基本要素の要求を継続的に満たすための機能を有すること。また、適切な頻度をもってその機能を確認できること。
- 4) 管理プログラムの基本要素の内、作業室の温度並びに相対湿度については、室内の清浄度に影響を与えるためモニタリングを行える機能を有すること。ただし、製品並びに工程資材が周囲環境から影響を受けない場合は、その限りではない。
- 5) 差圧により清浄度管理レベルが異なる領域を管理する場合は、室間差圧及び気流の逆転が起きない十分な差圧を維持できること。扉を閉じた定常状態で 10~15 Pa 又はそれ以上の差圧を維持することが望ましい。エアロックを用いる場合の設計は、5.2.1.(27)から(29)項の着衣を行う空間に準じる。
- 6) 製品の無菌性を確保する上で特に重要と考えられる差圧については、差圧が維持されていることを常時モニタリングすること。ここで、常時とは、断続又は連続のモニタリングを包含している。さらに、異常時に備えて警報システムを備えることが望ましい。
- 7) 無菌操作等区域の気流は、原則として一方向気流とし、無菌操作等区域の清浄度を維持できるような流速及び均一性を有すること。また、近接する清浄度の低い区域から

の逆流の無い気流を維持し、汚染を防止すること。流速は製品特性並びに設備変動に応じて設定し、開放操作を行う場所において適切に無菌操作が行える事を確認すること。従来型の開放式クリーンブースや RABS を使用する場合、0.45m/sec±20%の平均風速が推奨される。アイソレータシステムや特殊な適用事例においては、より遅い風速が適切な場合もある。

- 8) 製造作業中の差圧変動及び気流パターンを定めて文書化し、実際の差圧及び気流の状態が工程に適したものであることを実証すること。また、職員の介入による乱気流が環境の清浄度レベルに及ぼす影響について検討し、当該作業に係る手順書に反映すること。
- 9) 適切な気流が確保されていることを、設備の設置時の検証においてスモークテスト等の方法により確認すること。また、気流パターンを変更した場合、又はその可能性がある場合においては、再度同様の確認を行うこと。
- 10) 一方向気流を設定する場合においては、風速の変化が気流パターンに影響を及ぼす可能性があるため、予め定められた間隔にて、各 HEPA フィルターの吹出し風速について間接的若しくは直接的にモニタリングを行い、定められた風速が維持されていることを確認すること。
- 11) 換気回数は、作業内容の製品に対する汚染リスクを評価し、定められた清浄度レベルを維持するために適切な換気回数を設定すること。通常、グレード B を設定した領域では 30 回/時間、グレード C を設定した領域では 20 回/時間を確保することが望ましい。所定の換気回数が維持されていることを定期的に検査すること。また、必要に応じて、作業室内において床付近の塵埃や微生物が室内に舞い上がり環境を劣化させることを防ぐために、必要に応じて上昇気流の発生を抑制すること。グレード D を設定した領域においても、微生物や異物汚染のリスクに応じて同様の配慮をすることが望ましい。
- 12) 製造作業が終了し作業者が退室した後、室内の清浄度は速やかに非作業時の管理レベルに復帰することが求められる。清浄度管理区域においては、15～20 分程度で浮遊微粒子数が非作業時の管理レベルに到達することが望ましい。

### 5.3. 無菌操作等区域を構成する構造設備の分類

無菌操作等区域を構成する構造設備の内、製品への汚染を直接的に防止する構造設備は、その外部へのバリア形態により、開放式とアイソレータシステムの構造設備に分類される。

#### 5.3.1. 開放式

本指針における開放式とは外部に対して開放部がある構造設備の方式であり、具体的な構造設備としては一般的にはバイオハザード対策用キャビネット（安全キャビネット）や工程中に開放するアクセス制限バリアシステム（RABS）等が該当する。



- 1) 開放部においては気流を用いて汚染源となる微粒子並びに微生物の侵入を制御する必要がある。気流によって付随する汚染源の侵入を制御できない搬入対象（職員の腕や工程資材，ユーティリティなどを含む）は適切な搬入手順の運用により管理する必要がある。
- 2) 開放部を除く部分においては，気流を除く物理的な遮蔽を用いて汚染源の侵入を防ぎ，当該構造設備内において製品等の無菌性を維持するような気流パターンが確保されていること。
- 3) 開放部ではバリデートされた複合的な処理を経由することで搬入対象の搬入を許容する。複合的な処理とは，外装の更新や消毒又は除染・滅菌の処理など，段階的に対象のバイオバーデンレベルを低下させ，実質的に無菌的な状態とする無菌化の方法である。

### 5.3.2. アイソレータシステム

本指針におけるアイソレータシステムとは，物品の導入手順を含む無菌操作時において，隣接する清浄度管理区域に対して開放部が無い無菌操作等区域を構成する構造設備の方式である。

- 1) 無菌操作等区域を，原則として気流を除く物理的な遮蔽を用いて隔離し，汚染源となる作業者を含ま外部からの物質的な侵入を許容しないこと。
- 2) 汚染源が除染又は滅菌により無菌化可能な場合は，原則として、その処理を経由して搬入すること。
- 3) 除染又は滅菌を適用できない製品等を搬入する場合には、エアロックを用いて開放式と同等の清浄化処理を行うこと。
- 4) 気流を除く物理的な遮蔽を担う構成材料では，堅牢性の高い金属製や樹脂製板の隔壁以外に，堅牢性が比較的低いグローブ等も許容する。

### 5.4. 環境モニタリング

環境モニタリングの最も重要な目的は，再生医療等製品の製造プロセスにおいて，製造環境が適切な管理状態であることを保証することにある。再生医療等製品の製造プロセスは多様であり，最終製品の製造環境からの外因性汚染を回避し，無菌性を担保するには，リスクベースで評価した製造環境が得られる製造設備の選定や製造に従事する職員の管理が必要である。環境モニタリングは，再生医療等製品の製造環境の清浄度を維持する上で，無菌操作等区域及び清浄度管理区域において，微生物数及び微粒子数が設定された基準を超えないよう管理すること，環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと，及び清浄度維持のための清浄化及び消毒又は除染・滅菌の効果を継続的に評価することにある。環境モニタリングは微生物管理と微粒子管理の二つに分けられる。微生物管理は，環境に

存在する全ての微生物を解明することではなく、環境のバイオーバーデンを科学的に推定すること、再生医療等製品が適切な管理状態において製造されたことを保証すること、及び必要に応じた環境維持操作（消毒又は除染・滅菌）を行うことを目的としている。

#### 5.4.1. 一般要件

##### 1) 適用

環境モニタリングの対象とする製造環境は、無菌操作等区域及び清浄度管理区域である。環境モニタリングは設計された製造環境が適格に管理されていることを確認できるように運用しなければならない。

##### 2) 環境モニタリングプログラム

環境モニタリングプログラム及びそれを実施するための手順書を作成すること。また実施に当たって適切な記録が作成されるようにすること。モニタリングプログラムの作成に当たっては、環境汚染のリスクアセスメントを行ない、汚染のリスクを適切にモニタリングすることができるよう、製造工程、職員、対象物、頻度、サンプリング場所及び、処置基準などを考慮し作成する。

##### 3) モニタリングの対象物

モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする。

- ① 微粒子は粒径  $0.5 \mu\text{m}$  以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、他の粒子径（例： $5 \mu\text{m}$  以上）の計測も行う
- ② 微生物モニタリングの対象は細菌及び真菌とする
- ③ 微生物モニタリングの対象微生物は空中浮遊微生物と壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等に付着している付着微生物とする

##### 4) 環境モニタリングプログラム作成

環境モニタリングプログラムは稼働性能適格性評価の実施に先立ち策定し、稼働性能適格性評価終了後に最終版とする。この最終版とは、稼働性能適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを再度評価し、日常的管理プログラムの手順書に定め運用に移行することをいう。稼働性能適格性評価においてはワーストケースの設定も含むため、試料採取箇所及び測定頻度は多くなりがちであるが、稼働性能適格性評価の終了後に日常管理として制定するプログラムにおいては簡略化も可能である。また、アイソレータシステムのような環境からの汚染リスクに対して堅牢な設備を採用している場合、設備の定期・非定期の点検整備監視により、製造時の微生物モニタリングの試料採取箇所や頻度の簡略化も可能であり、リスクアセスメントによるリスクが小さいこと及び一定期間の微生物が検出されないなど、堅牢性が確認された設備においては、空中浮遊微生物のモニタリングを省略することも可能である。

また、第十七改正日本薬局方参考情報に掲載されているサンプリングポイント数な

どの情報を参考にしてもよい。

5) モニタリングの対象物及び箇所

モニタリングを実施する対象物には、作業室、製造機器（必要に応じて工程制御装置）、製造環境に接触する空気、製造環境を維持するための空気及び接触する圧縮空気又はガスを含むこと。製品品質へのリスクを考慮して設定すること。

ただし、製造装置や工程で用いる圧縮空気やガスなどはろ過滅菌フィルターの完全性試験などにより保証される場合は別途定めること。

6) モニタリングの頻度

試料採取頻度は、5.1 項に示す一覧表により設定された製造環境の空気の清浄度及び作業時と非作業時とで区別し、製品品質へのリスクを考慮して設定すること。職員に係る試料採取の頻度についてもあらかじめ定めておくこと。製造作業と非製造作業の区分けは製造業者により、製品品質へのリスクを考慮して決定すること。

7) モニタリングの方法： 試料採取方法及び検出方法

作業所の区域毎のモニタリングポイントは、作業室の大きさ、作業内容、原料等及び工程資材、製品の工程フローなどを考慮して、環境汚染のリスクアセスメントを実施の上、製品品質への固有の影響を考慮して適切な分布と採取箇所数を定めること。製品汚染評価に重要と考えられるポイントは適宜追加すること。

- ① 無菌操作等区域における環境モニタリングは設計された製造環境を維持できるように行い、モニタリングを行うことで汚染リスクを増やさないこと。また製造工程での試料採取は標準操作手順書に定められ、特に製品等及び製品に直接接触する工程資材の表面及び無菌操作等区域へ職員が直接アクセスする場合の付着菌等の試料採取は、製造工程の操作完了後直ちに行うこと
- ② 浮遊微粒子の測定装置及び空中浮遊微生物の採取装置はバリデートされた校正済装置を使用すること。微粒子のサンプリング量は  $1 \text{ m}^3$  当たりに換算できる量とすること
- ③ 空中浮遊微生物のサンプリングには落下法、衝突法又はろ過法、表面付着微生物のサンプリングにはコンタクトプレート法、拭取り法等適切な方法を 1 つ又は複数用いる。表面付着微生物のサンプリングの対象は壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等であり、対象とする面積は採取する対象物の形状や状態により適宜選定すべきであり、原則として機器、器具等の表面のサンプリング対象面積は  $24 \sim 30 \text{ cm}^2$  とする。空中浮遊菌数測定のサンプリング量は、モニタリング対象区域の清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適切なサンプリング量とする。無菌操作等区域では、空中浮遊菌の 1 回のサンプリング量は  $1 \text{ m}^3$  を原則とする。落下菌の測定は通例、直径  $90 \text{ mm}$  のプレートを用い、最大曝露時間は 4 時間とする
- ④ 空中浮遊菌又は付着菌の検出及び測定に用いる培地は好気性菌、真菌（酵母及びカビ）、嫌気性菌等の検出対象菌に適した培地を用いる。使用する培地については、必要に応

じて発育阻害物質の確認等を行い、培地として必要な性能を有し、適切なモニタリングの実施に支障のないものを用いる。発育阻害物質の確認とは、培地での菌の捕集や培養行為において、アルコール、抗菌物質等が付着することにより、モニタリングの成績に影響を及ぼさないことを確認することである

⑤ 培養温度は検出対象微生物の増殖に適した温度とする

#### 8) モニタリングの警報基準値及び処置基準値

モニタリングの対象物及び箇所について警報基準値及び処置基準値を設定すること。

- ① 処置基準値の設定に際しては 5.1 項を参考にしてもよい。ただし、平均化により、汚染リスクを過小評価しないこと。無菌操作等区域で菌を検出した場合、許容基準値であっても製品への影響を評価する
- ② 警報基準値は稼働性能適格性評価の結果に基づき設定する
- ③ 設定基準値に達した場合における原因究明の必要性の調査、製造停止等採るべき措置について定めておくこと。原則として、警報基準値からの逸脱は、製造を中止する必要はないが、必要な措置及び対策を講じること。その場合処置基準値からの逸脱は、該当箇所に関連する製造工程において製造された製品の出荷前に原因の究明を行うこと。但し、製造後直ちに使用する必要があるなどの理由で、出荷後に処置基準値からの逸脱が判明した場合は採るべき措置について定めておくこと。また、必要に応じて是正措置及び回復の検証を行う。この回復の検証は、微粒子のように即座に測定し判断可能なものもあるが、職員の付着菌のように再現性が得られない場合もあり、その場合は、一定期間の入室禁止や再教育、あるいは作業内容の見直しなど、措置も含めた総合的要素により回復とする判断を行う

#### 5.4.2. 日常管理要求項目

日常管理とは、環境モニタリングプログラムであらかじめ決められた所定の頻度や順序で管理することである。日常管理の要求項目には、少なくとも以下に示す項目が含まれていなければならない。

##### 1) モニタリングプログラムの実施

モニタリングプログラムに従って、日常的に微生物及び微粒子のモニタリングを実施すること。

##### 2) 微生物管理

微生物汚染は日常的にモニタリングすること。微生物管理に係る環境モニタリングプログラムには、製品に及ぼすリスクの評価を可能にする環境菌叢及び分離菌の特性についての定期的な調査を含むこと。

##### 3) 試料の採取

無菌操作等区域において製品等及び資材に接触する箇所の試料採取は、無菌操作の完

了後直ちに行うこと。

4) 製造用ガス

原料等、製品及び製品に直接接触する工程資材に直接吹き込むガス中の微生物の有無については定期的にモニタリングし管理すること。

5) 日常調査

製造環境の維持のため、日常のデータに基づく傾向分析を行い、傾向分析基準値を設定すること。製造環境の変化が基準値内（警報基準内）であっても通常域（傾向分析基準）から外れる傾向を事前に検知し、その要因の調査を実施することにより、環境維持を適切に行い、空調装置等環境維持装置の維持管理、消毒又は除染・滅菌の方法の是正にも活用する。

#### 5.4.3. 環境モニタリングの留意事項

製品の種類、大きさ、製造装置の仕組み、自動化レベル、容器や栓の滞留時間、空調装置など、構造設備の構成により製品への汚染リスクは異なるため、必要性に応じた適切なモニタリングプログラムを確立し、運用すること。環境モニタリングの対象となる空中浮遊微粒子と空中浮遊微生物は、対象とする空気の品質が維持管理されていることを確認することにあり、得られたそれぞれのデータは互いに補完しているため、実際に汚染の原因となる微粒子のレベルを把握することで目的とする空気の品質が維持されていることを確認することも可能である。

- 1) モニタリング頻度は作業の内容、作業時間等に応じて増減してもよいが、製品への汚染状況を適切にモニタリングできる頻度であることが必要である。無菌操作等区域として定義した製造環境は、原則、作業時に常時のモニタリングを行うこと。常時とは、断続又は連続のモニタリングを包含している。また、清浄度管理区域の内、無菌操作等区域のバックグラウンドに定義される区域については、必要に応じて、無菌操作等区域の環境が維持管理されていることを立証するデータを有していなければならない。
- 2) 職員のレベルは、作業への従事頻度、付着菌モニタリングの結果、プロセスシミュレーション試験への参加回数等を追跡し判断する必要がある。職員のレベルにより職員の付着菌測定頻度を設定することも必要である。無菌操作の経験の浅い職員については特に頻度を増やすことを推奨する。
- 3) 清浄度管理区域については、品質リスクマネジメントに基づき、製品、実施される工程、作業内容等によりモニタリング頻度を定める。工程資材を環境に曝露しない場合などリスクが低い場合は測定箇所及び測定頻度を適宜減らすことができる。
- 4) 施設の運転開始直後（稼働性能適格性評価の開始時などのモニタリングデータが十分に得られていない場合）、長期運転停止後又は一部変更後においては、モニタリングを強化すること。

- 5) 無菌操作等区域へ職員が直接アクセスする場合は、作業内容の製品汚染リスクに応じて、無菌操作等区域が管理されていることをモニタリングしておくこと。
- 6) 無菌操作等区域における微粒子管理は、原則として準備作業を含め無菌操作中の連続モニタリングをすること。また、作業域に出来るだけ近い位置で測定を行なうこと。
- 7) 製造作業が行われていない時間帯の微粒子モニタリングは、空調の不具合発見など、環境維持継続性の観点から適宜実施する。
- 8) 微粒子の計測については、サンプル量及び吸引能力により評価判定が異なるので、適切な評価ができるような機器及び評価方法によること。
- 9) 環境モニタリングの評価基準と試料採取頻度の事例無菌操作等区域として定義した製造環境では、浮遊微粒子及び微生物は製造作業時にモニタリングが必要であり、無菌操作等区域のモニタリングができない場合はその周辺環境となる清浄度管理区域のモニタリングが必要である。清浄度管理区域として定義した製造環境は、清浄度基準により分類した清浄度に相当する第十七改正日本薬局方参考情報に掲載されているモニタリング頻度を参考にしてもよい。

環境モニタリングのポイントと頻度を決定するためのリスクアセスメント項目には少なくとも以下に示す事項が含まれていること。

- ① 製品の汚染を直接的に防止する構造設備と作業室の設計
- ② 製品の汚染を直接的に防止する構造設備の消毒又は除染・滅菌
- ③ 製品の汚染を直接的に防止する構造設備の設置作業室の空調設備
- ④ 作業室の消毒又は除染・滅菌
- ⑤ 作業者の動線
- ⑥ 作業者の教育訓練
- ⑦ 物（製品や工程資材など）の動線
- ⑧ 清掃と洗浄
- ⑨ 定期点検や校正並びに維持管理

## 6. 製造設備及びユーティリティ

### 6.1. 一般要件

- 1) この章において「製造設備」とは、再生医療等製品に係る製品の製造に用いる滅菌装置、ろ過装置、セルソーター、遠心分離機、培養装置、洗浄装置等のほか、安全キャビネット、アイソレータシステム、空調機器（HVAC システム）等から構成される環境設備をいう。
- 2) この章において「ユーティリティ」とは、再生医療等製品に係る製品の製造に用いる各種用水、ピュアスチーム、圧縮空気、各種ガス類等を供給する設備をいう。

- 3) 製造設備及びユーティリティは、品質リスクマネジメントによる評価、結果から再生医療等製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするように設計すること。なお、環境設備については「5. 製品の作業所」の要件を満たすこと。また、製造設備及びユーティリティの形状及び材質は、清浄化、消毒又は除染・滅菌及び維持管理を実施することが容易なものとする。
- 4) 人の動線及び気流パターンなどを考慮して、再生医療等製品、原料等及び工程資材の動線が適切になるよう設備の配置を行うこと。特に無菌操作を行う無菌操作等区域及びそのバックグラウンドとなる区域では、室内の清浄空気の給気口から換気口及び排気口への流れに配慮すること。
- 5) 製造設備及びユーティリティの設計及び配置は無菌操作に与える影響を最小のものとするよう配慮すること。また機器の運転、保全、修理、調整など行う際に、無菌操作等区域のバックグラウンドとなる清浄度管理区域の環境に影響がでないよう配慮した設計とすること。
- 6) 無菌操作等区域においては、原則として一方向気流を維持し、乱流の発生及び発塵を最小のものとする。また、塵埃の滞留を防止するよう配慮すること。
- 7) 職員への負担を軽減するよう構造設備及び機器を配置すること。
- 8) 再生医療等製品及び再生医療等製品と接触する工程資材の表面や開口された培養容器等の汚染に配慮し、無菌操作等区域内で行う無菌操作が短時間でできる設備を設計すること。
- 9) 製品品質に影響を与えないよう作業者の体格やスキルを考慮した設計をすること。
- 10) エアロゾルの付着が想定される場所や培養容器の破損、損傷などにより培養液が飛散する可能性のある場所は、清浄化並びに消毒又は除染・滅菌ができる構造、材質を考慮し設計すること。
- 11) 製造設備並びにユーティリティは、操作手順並びに管理パラメータとその許容範囲を、手順書に適切に記載すること。
- 12) 再生医療等製品に係る無菌性を保証するために、滅菌済みの製造設備、工程資材の使用期限を設定すること。
- 13) 無菌操作法による無菌製品の製造で適用される設計概念は多様であることから、無菌性保証を高める他の適切な技術もまた適用すること。
- 14) 連続式の滅菌装置については、コンベアベルトが無菌操作等区域とこれより環境グレードの低い区域を行き来することがあってはならない。ただし、ベルト自体が常時滅菌される場合（トンネル式乾熱滅菌機など）はこの限りではない。また、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流入しないことを適切な方法により常時監視すること。

## 6.2. 適格性評価

- 1) 製造設備及びユーティリティに係る適格性評価を実施すること。

- 2) 製造設備及びユーティリティの適格性評価のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。
- 3) 製造設備及びユーティリティは、要求される品質水準、製造時の使用量に対する設備能力、適用される法的要件（法令及びガイドラインなど）、使用する材質や機能などの要求仕様を明確にした文書（ユーザー要求仕様書；URS）を作成し、それとともに設計時適格性評価により検証すること。
- 4) 設備据付時適格性評価は、文書化した手順に従って、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること。
- 5) 運転時適格性評価は、製造設備及びユーティリティが設計仕様のとおり機能を有することを確認すること。製造設備及びユーティリティを無菌操作等区域で運転する場合、その規定された清浄度が維持されることを確認すること。
- 6) 無菌操作等区域において行われる再生医療等製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、当該工程に係るバリデーションを適切に実施する事。
- 7) 作業者の作業人数により適格性評価に影響を与える可能性がある設備については、その製品特性に応じた適用可能な試験方法、適格性評価方法を検討し、妥当性の検証を行うこと。
- 8) 滅菌装置、ろ過装置、セルソーター、充てん装置、打栓装置、密封装置、洗浄装置等に係る設備の適格性評価においては、当該工程における再生医療等製品に係る製品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した工程に係る複数の装置については、これらをまとめて評価しても差し支えない。
- 9) 製品と直接接触する工程資材（重要表面）に直接暴露する設備・機器の表面の無菌性については、製品の無菌性保証レベルを損なうことがないように留意すること。

### 6.3. 維持管理

- 1) 製造設備及びユーティリティの予防的な維持管理のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。
- 2) 製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌及び当該製造設備及びユーティリティの次回製造においての使用許可について手順書を作成すること。清浄化、消毒又は除染・滅菌に係る手順については、再現性があり、かつ有効な方法により装置の清浄化、消毒又は除染・滅菌を行うことができるよう十分に詳細な内容を含むものであって、次の事項を含むものであること。
  - ① 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌に係る責任の割当て
  - ② 清浄化、消毒又は除染・滅菌に係る計画
  - ③ 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌の方法（洗浄剤の希釈方法を含む。）及び使用する器具、薬品等についての十分な説明



- ④ 必要な場合においては、適切な清浄化、消毒又は除染・滅菌を保証するために行う製造設備及びユーティリティの部品の分解及び組立てに係る指図
  - ⑤ 先行ロットの表示の除去又は抹消に係る指図
  - ⑥ 使用までの間における清浄な製造設備及びユーティリティの汚染防止のための指図
  - ⑦ 実施可能な場合においては、使用の直前の清浄度レベル及び無菌性についての検査
  - ⑧ 製造作業の完了から製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒又は除染・滅菌までの間の最大許容時間
- 3) 再生医療等製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするため、製造設備及びユーティリティは清浄化及び乾燥を行った上で保管し、必要な場合においては消毒又は除染・滅菌を行うこと。
  - 4) ある製造設備及びユーティリティを用いて、同じ再生医療等製品に係る製品の連続するロットを継続生産又は期間生産（キャンペーン生産）する場合においては、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔により当該装置の清浄化、消毒又は除染・滅菌を行うこと。
  - 5) 清浄化の手順並びに洗浄剤及び消毒剤・除染剤の選定は品質リスクマネジメントによる評価を基にその根拠を示すこと。
  - 6) 製造設備及びユーティリティは、その内容物及び清浄の程度について適切な方法により識別すること。
  - 7) 製造設備及びユーティリティは、それを修理や点検のために停止させた場合は、必要に応じて運転再開の前に適切な手順で消毒又は除染・滅菌を行うこと。

#### 6.4. 校正

- 1) 再生医療等製品に係る各製造設備及びユーティリティにおいて、製品の無菌性を保証するために重要な制御、測定及びモニタリングに係る計器（以下、「重要計器」）の校正のため、責任の割当てその他必要な事項について計画書及び手順書を作成し、これらの文書に従って校正を行うこと。
- 2) 重要計器の校正に当たっては、トレーサビリティを確保できる認証された標準器が存在する場合においては、それを用いて実施すること。
- 3) 上記の校正に係る記録は保管すること。
- 4) 重要計器の校正に係る現状を認識し、実証することができるようにしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計器は使用しないこと。
- 6) 重要計器が校正基準から逸脱した場合においては、前回の校正以降において、これらの逸脱が当該計器を用いて製造した製品の無菌性に影響を及ぼしたか否かを判定するために、調査及び評価を行うこと。

## 6.5. 変更管理

- 1) 再生医療等製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす恐れのある製造設備及びユーティリティ（パラメータを含む。）並びにその手順に係る変更の確認，照査，承認及び記録のため，責任の割当てを含め必要な事項について，手順書を作成すること。
- 2) (1)の変更については，当該構造設備・機器の能力及び機能への影響が製品品質に及ぼす影響をリスクの観点から，適切な者が作成された内容の照査を行った上で，承認すること。
- 3) 提案された変更が再生医療等製品に係る無菌性に及ぼしうる影響を品質リスクマネジメントにより評価すること。
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合においては，その変更によって影響を受ける全ての文書が確実に改訂されるものとするよう手順書に規定すること。
- 5) 当該変更を実施する前に，その機器の使用に関わる職員は教育訓練を受けていること。
- 6) 重要な工程の変更が，滅菌済みの製造設備に設定した使用期限に及ぼす影響を評価すること。

## 7. 作業所の衛生管理

### 7.1. 洗浄剤及び消毒剤

- 1) この章において「消毒」とは消毒又は除染・滅菌を示す。「洗浄剤」とは作業所内の異物混入の原因となる汚れや微粒子を含む異物を除去するための清浄化を主目的とした薬剤を示している。「消毒剤」とは，作業所内の微生物管理レベルを適切に維持するための消毒を主目的とした薬剤を示しており，環境設備や作業室に定期的に用いる除染剤を含む。目的を明確に分けて取り扱うこと。
- 2) 目的に対して妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤を使用すること。なお，定期的な環境モニタリングにおいて把握された菌数及び菌種の状況から使用している消毒剤の有効性を確認すること。
- 3) 無菌操作等区域及び清浄度管理区域のうち無菌操作等区域のバックグラウンドとなる区域において使用する洗浄剤及び消毒剤は，無菌性を保証した上で販売されている物をそのまま用いるときのほかは，事前にもろ過等により無菌化処理を行い，かつ微生物による汚染を受けないように管理すること。
- 4) 洗浄剤及び消毒剤を自家調製する場合においては，手順書に従って行うこと。またその調製の記録を作成し，保管すること。販売されている洗浄剤及び消毒剤を希釈して使用する場合は，その希釈液，希釈濃度，有効期限，保管方法，及び該当する場合は滅菌方法，その他の必要な事項を，文書化して承認を受けること。
- 5) 消毒剤は，適切な有効期限を設定し，期限内のものを使用すること。

- 6) 消毒剤の継足し使用は行わないこと。

## 7.2. 清浄化及び消毒

- 1) 品質部門により承認された薬品の使用，清浄化及び消毒のスケジュール，消毒剤の適用法，必要に応じて消毒後の清浄化，職員の安全に関する諸注意並びに清浄用具の手入れ及び保管について手順書に記載すること。
- 2) 製品と接触する表面の洗浄又は消毒を行った場合においては，洗浄剤及び消毒剤が除去できることを適切な評価法を用いて確認すること。
- 3) 消毒剤は，製造環境に対しては原則として清浄化の後に適用すること。使用した洗浄剤の残留が懸念される適用部位は，その洗浄剤は，消毒剤の効果に悪影響を及ぼさないこと。
- 4) 消毒剤の選択及び使用に当たっては，少なくとも以下のことを考慮すること。
  - ① 保管及び使用に関しては消毒剤の供給者の指示事項に従うこと。
  - ② 消毒剤及び消毒手順の選択に当たっては，職員の安全性を考慮すること。
  - ③ 環境より分離される微生物に対して，使用している薬剤の有効性が疑われる場合は，必要に応じてその有効性を評価し，消毒剤の変更や交互に使用することを考慮すること。
  - ④ 環境モニタリングにおいて芽胞形成細菌又は真菌の存在が示唆された場合においては必要に応じて殺芽胞剤又は殺孢子剤を使用すること。
  - ⑤ 消毒剤の使用は，消毒方法，消毒の適用箇所，及び消毒作用を発現させるのに必要な時間を考慮すること。
  - ⑥ 洗浄剤及び消毒剤は，それを適用する表面への性質（腐食性など）を考慮して決定すること。
- 5) 殺芽胞剤又は殺孢子剤を非定常的に使用する可能性がある場合においては，使用する薬品の種類，使用濃度，適用方法等をあらかじめ文書で定めておくこと。
- 6) 燻蒸剤（エアゾールを含む。）を使用する場合においては，その使用する薬品の性質に応じて上記の項目を準用すること。
- 7) 消毒剤，洗浄剤及びそれらに使用するための器具類は，無菌操作等区域内に保管しないこと。

## 7.3. 消毒手順のバリデーション

- 1) 消毒手順に係る効果及び頻度は，環境モニタリングプログラムを通して確立すること。
- 2) 使用する消毒剤については，製造所毎に微生物学的評価を行い，適切な管理手順を定めること。
- 3) 消毒剤の有効性は，環境モニタリングプログラムの中で表面から採取される微生物数

を規格値の範囲内で管理する観点から評価すること。

- 4) 除染については、適用する清浄度レベルに応じた微生物の減少効果を、バイオロジカルインジケータ（BI）を用いて評価すること。

#### 7.4. 清浄化及び消毒の実効性のモニタリング

- 1) 清浄化及び消毒の実効性を総合的な環境モニタリングプログラムの中で規定すること。
- 2) 微生物に関するモニタリングにおいて、器物表面の付着菌数については、定期的にトレンドの評価を行うこと。処置基準値を超えたり、通常と大きく異なる菌種構成となったり、それらが続いたりしたときに、原因を特定する調査を実施すること。また、必要な場合においては、再発を防止する措置を採ること。
- 3) 使用薬品の種類及び濃度での実効性が疑われる事例が生じた場合は、例えば消毒前後の微生物の種類及び菌数の減少を調査する等の、再評価を行うこと。

### 8. 職員

人は無菌操作等区域における最大の汚染リスク源であるので、再生医療等製品の作業所においては、人に起因する汚染を排除することが重要である。再生医療等製品の製造に従事する職員には、その業務を行うために必要な基本知識、及び実際の作業内容に関する手順について教育訓練を継続的に行うことにより、その能力及びモラルを維持すること。さらに、再生医療等製品の製造においては非滅菌原料を取り扱う可能性もあることから、内在性細菌・ウイルス等の封じ込めに関する技能・知識も必要とされる。

また、安全キャビネット、アイソレータシステム等、人の介在による微生物汚染を低減、あるいは封じ込め機能を有する設備をはじめとして、再生医療等製品の製造に係る装置・設備等を運用する職員には、その装置・設備の構造、特性、操作方法、稼動時の監視方法、及び維持・点検管理に関する教育訓練が重要となることを考慮すること。

#### 8.1. 職員の教育訓練

- 1) 再生医療等製品の作業に関する手順書には、無菌操作環境を汚染しないことを保証するため、職員が遵守すべき事項を具体的に記載すること。職員はこれを履行すること。
- 2) 再生医療等製品の作業所において作業に従事する職員に対し、各職員が有する経験と知識・技能に応じて当該作業に関する教育及び訓練を計画し実施すること。
- 3) 再生医療等製品の作業に関する教育訓練の内容及び実施頻度は、作業の内容並びに担当職務、職員の知識・技能及び経験に応じて定められるものであること。教育訓練の

内容には以下のような事項が含まれる。これらの内容を全て同時に行う必要はないが、文書化された計画に基づいて逐次実施すること。

① 職員の衛生管理

- ・ 作業所入室時の衛生面における制限（化粧をしていないこと等）
- ・ 作業衣，作業用のはき物，手袋，作業帽及び作業マスク（以下「作業衣等」という。）を破損させるおそれのある装身具（例えば突起がある指輪，イヤリング，時計等）の制限

② 微生物学の基本的知識・技能

- ・ 微生物の種類，性質，検出法等に関すること。
- ・ 微生物の増殖，不活化及び，死滅並びにエンドトキシン産生に関すること。
- ・ 消毒法及び除染法・滅菌法の基本的知識・技能に関すること。
- ・ 環境モニタリング方法に関すること。

③ 更衣手順

- ・ 手洗い，手指消毒，脱衣，着衣等の一連の更衣に関すること
- ・ 管理者による規定遵守の定期的な確認
- ・ 無菌操作等区域に持ち込まれる汚染を最小限にとどめるための 9 章に掲げる更衣要件等に従った更衣手順を定めること

④ 無菌操作及び，細胞培養の知識・技能

- ・ 基本となる無菌操作技術
  - ・ 取り扱う細胞の種類，性質，培養方法に関すること
- 無菌操作等区域内及び清浄度管理区域における行動制限に関すること。

⑤ 当該職員が関わる再生医療等製品の製造技術

- ・ 製造する製品，中間製品及び原料等及び工程資材の特性，取り扱いに関すること
- ・ 作業工程，工程管理に関すること
- ・ 使用する装置・設備・器具の構造，特性，操作及びその点検・校正・管理方法に関すること
- ・ 工程中で異常が生じた場合に採るべき措置

⑥ 設備及び製造環境の清浄化及び消毒又は除染・滅菌

- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤・除染剤の適用対象に関すること
  - ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤・除染剤の使用濃度，調製方法及び有効期間に関すること
- と

- ・ 使用する洗浄剤及び消毒剤・除染剤の留意事項に関すること
- ⑦ 汚染製品の危険性
    - 汚染された再生医療等製品を投与された場合において引き起こされる患者の健康被害の可能性に関すること。
  - ⑧ バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関すること。
    - ・ 感染リスクのある製品を扱う場合、その性質（バイオセーフティレベルや感染様式）や扱い方
    - ・ 作業室への入退室時における手順
    - ・ 作業室内の装置，器具等の取扱い方法並びに作業手順
    - ・ 感染リスクのある製品を扱う場合，その運搬等に関する容器及び手順
    - ・ 廃棄物等の処理方法
    - ・ 緊急時の安全対策
- 4) 教育訓練は実施する項目を文書化し，知識・技能に関する事項については教育訓練の効果を評価すること。特に重要な手技などについては，実技確認に基づいた認定制度の採用も推奨する。
  - 5) 清浄度管理区域のうち，無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域への入室資格を得ていない者の当該区域への入室は原則として禁止すること。機器の故障等によりやむなく入室の必要が生じたときは，対象区域の監督者の承認を受けることとし，当該区域内への入室中においては入室資格を持つ職員が付添うこと。
  - 6) 清浄度管理区域のうち，無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域に，一時的に出入りする必要がある他の職員（管理者，品質部門の職員及び維持管理を行う職員を含む。）に対しては，必要に応じて以下の事項について教育訓練を行うこと。
    - ① 職員の衛生管理
    - ② 微生物学，及び必要に応じたバイオセーフティ並びにバイオセキュリティの基本的知識
    - ③ 更衣手順
    - ④ 無菌操作等区域及び，無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域における行動についての注意点
  - 7) 無菌操作等区域及び無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域における作業に従事する職員の人数は，作業シフト毎に，作業前も含め可能な限り少数とすること。製品及び滅菌済みの原料等及び工程資材に触れる作業，又はそれらが曝露される環境における作業に従事する職員は，特定できるようにしておくこと。
  - 8) 無菌操作による製造工程に従事する職員に対する教育訓練及び細胞加工に関する技

能評価は、初めて作業に従事する際や手順が変更された際だけでなく、定期的に職員の技能が維持されていることを確認すること。定期的なプロセスシミュレーションへの参加により、技能が維持されていることを確認することもできる。

- 9) 無菌操作等区域における作業に従事する全ての職員は、原則として年1回以上のプロセスシミュレーションに参加すること。職員を無菌操作等区域における作業に従事させる際の可否を判断するため、当該工程についてのプロセスシミュレーションに参加させるか、又は当該工程と同等の技能による無菌操作と見なせる他の工程のプロセスシミュレーションに参加させること。

## 8.2. 職員の健康管理

- 1) 職員は発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等無菌操作に影響を及ぼすおそれのある身体症状を管理者に報告すること。
- 2) 報告を受けた管理者は、無菌操作に影響を及ぼす身体症状を報告した職員に対して、清浄度管理区域に入ることを許可してはならない。

## 8.3. 職員の監督

- 1) 清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域への入室資格を得た、経験の浅い職員は、無菌操作等区域に係る作業について、あらかじめ定められた期間、上級の職員の監督下におき、無菌作業について指導と評価を受けること。
- 2) 無菌操作等区域における作業に従事する職員は、当該区域に適用される微生物のモニタリングやプログラムに従った管理を受けること。  
なお、微粒子測定及び微生物学的方法などにより確認した結果は、教育訓練の実効性の確認結果として、当該職員に知らせること。
- 3) 微生物の検査のために作業衣等に培地を接触させる場合においては、清浄度管理区域のうち、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する区域からの退室時において実施すること。
- 4) ある職員の無菌作業衣等の付着微生物のモニタリングプログラムにおいて得られた結果が好ましくない傾向を示している場合においては、直ちに当該職員に対して必要な教育訓練を実施すること。また、当該職員の付着菌数に改善傾向がみられない場合においては、無菌操作等区域における作業以外の作業への配置の変更についても検討すること。

## 9. 更衣

再生医療等製品の製造所において各区域の環境は、施設・設備等の設計仕様だけではなく、その適切な運用により実現する。運用面において最大の汚染リスク源となるのは人であり、毛髪や皮膚などの人体由来、あるいは外部の汚染源の持ち込みを防ぐ為に、適切な更衣を定めることが必要である。特に、再生医療等製品の製造においては、製造環境の無菌性を損なう恐れのある対象物の取り扱いや工程も想定されるが、このようなリスクがある場合には、それを考慮した適切な更衣を定めておくこと。

### 9.1. 一般要件

- 1) 清浄度管理区域へ立ち入る際の手洗い、手指消毒、脱衣、着衣等、一連の更衣手順を適切に定めること。
- 2) 作業衣等は、9.2, 9.3 項を参考にして、取り扱う製品、施設、設備、及び作業内容等のリスクに応じ、適切に定めること。
- 3) 作業衣等は、作業性やその周辺環境への発塵防止に優れているものを選定すること。着用時には、身体に合ったものであること、ホコロビや破損がないことに注意を払うこと。
- 4) 作業衣等の交換頻度、消毒又は除染・滅菌の方法及び保管方法等は、交叉汚染防止の観点等も考慮し、再生医療等製品の品質や作業域の環境管理に影響を与えないような条件をもとに適切に規定し、管理すること。
- 5) 原則として、作業衣等を適切な消毒又は除染・滅菌を行わずに再着用は行わない。再着用する場合には、その使用の妥当性を立証するデータを有していること。
- 6) 微生物汚染の検査のため培地などを接触させた作業衣等は、洗浄及び滅菌しない限り再着用しないこと。
- 7) 無菌操作等区域における作業に係る更衣においては、脱衣と着衣区域を適切に区分することが望ましい。なお、更衣場所には更衣手順等のイラスト表示や、無菌作業衣着用後の状態を確認できるようにする設備を設置することが望ましい。
- 8) 無菌操作等区域における製造休止時に通常の管理状態を解除し、設備等の点検又は保全のために当該区域内での作業、及び、当該区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域に入室する場合においても、その服装と手順を定めておくこと。また、その手順には持込機材の取扱いを含むこと。

### 9.2. 開放式設備を用いる場合

- 1) 無菌操作等区域に対して開放式の構造設備を用いる場合は、職員の身体の一部が無菌操作等区域の内部に侵入するため、更衣を汚染リスクに応じて設定することが求



められる。直接的な無菌操作を行わない場合であっても、作業帽や手袋の着用など、毛髪や体表面の露出による異物の落下を防止するような更衣が必要である。

- 2) 無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域は、一般に、安全キャビネット等、無菌操作等区域の開放部の周辺環境に隣接する区域であり、無菌操作等区域の環境維持に影響を及ぼさないような更衣が求められる。
- 3) 手袋等の破損しやすい更衣については、ピンホールなどリークが生じていないことに十分留意すること。

### 9.3. アイソレータシステムを用いる場合

無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域における更衣は、その役割に適した更衣をリスクに応じて設定することが求められる。なお、アイソレータシステムの設備を用いる場合であっても、作業帽や手袋の着用など、毛髪や体表面の露出による異物の落下を防止するような更衣が望ましい。

## 10. 原料等及び工程資材の管理

### 10.1. 一般要件

- 1) 製造で使用する原料等及び工程資材は、微生物管理が必要である。
- 2) 無菌操作等区域で使用する原料等及び工程資材は、原則として、無菌性の保証及び確保が必要である。
- 3) 無菌操作等区域で使用する滅菌困難な原料等及び工程資材は、リスクベースで評価し、適切な手順を構築して、管理すること。

### 10.2. 出発原料としてのヒト細胞

- 1) 原料として受け入れる細胞について、製造工程投入前に微生物汚染の評価が困難な場合と、セルバンクのようにあらかじめ微生物汚染が否定された細胞を用いた製造を開始する場合は、リスクは異なる。原料となる細胞を製造施設に受け入れる際の微生物汚染リスクは、細胞の受け入れの状態に応じて適切に評価して対策を検討すること。
- 2) ドナーから採取された細胞又は組織（以下、ヒト細胞という。）は、微生物汚染や感染リスクを否定できないケースもあり、バイオハザードの観点も含めて適切に管理すること。また、容器外装が汚染されているケースも想定されるため、必要に応じて製造施設での受け入れ時に容器外装を消毒又は除染すること。
- 3) 細胞の病原性リスクレベルは、検査結果の有無や、病原性微生物の無菌化及び不活化の有無、並びに製造に伴うウイルス等の増幅リスク等を踏まえて適切に判断すること。
- 4) 製品の投与・移植後に発症した感染症の原因究明のため、次に掲げる事項が記録され、

保存される必要がある。

- ① 細胞を作製した機関名
- ② 細胞を作製した年月日
- ③ 細胞の検査等の結果
- ④ 細胞を作製する作業の経過
- ⑤ 細胞のロットの番号
- ⑥ ①から⑤までに掲げる以外で、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

#### 【参考情報】

生物由来原料基準（平成 26 年厚生労働省告示第 375 号）

### 10.3. 細胞以外の原料等

- 1) 原料等の受入れから保管，使用に当たっては，汚染を避けるよう注意すること。
- 2) 無菌操作等区域に搬入される原料等は，以下のいずれかに従うこと。
  - ① 無菌性が確認されていること
  - ② 当該原料等の特性及びバイオバーデンレベルに応じた，適切な滅菌が行われていること。この場合，あらかじめ定められた頻度でバイオバーデンの測定を実施し，規格値内であることを確認すること
  - ③ 滅菌が困難な原料等については，無菌性を担保するためにリスクベースで評価を行い，適切に管理を行うこと
- 3) 清浄度管理区域に搬入する際は，容器外装を適切な方法で消毒又は除染・滅菌すること。
- 4) 原料等は，エンドトキシン量が管理されていること。
  - ① 製造工程において，脱パイロジェン処理が行われない場合，定められたエンドトキシン量以下であることが保証されていること
  - ② 製造工程において脱パイロジェン処理が行われる場合，当該原料の特性及びエンドトキシン量のレベルに応じて，適切な脱パイロジェンの方法を設定すること。なお，処理前の原料のエンドトキシン量を管理することが望ましい
- 5) 原料等が無菌であることを要求される場合においては，無菌性を保証するバリデーション結果を確認すること。また，ロットごとに無菌試験を行うこと。原料等メーカーの無菌試験の CoA の内容を確認することにより，無菌試験を省略することは可能であるが，その場合，原料等メーカーが適切に無菌性を保証できる製造，試験方法であること等を確認する必要がある。
- 6) 原料等の滅菌を行う場合には，あらかじめ滅菌方法のバリデーションを実施し，滅菌

後の無菌性が保証されることを確認すること。

- 7) 複数の原料等を用いて最終の原料等を調製する場合には、最終調製液の無菌状態について無菌性を確認すること。
- 8) 微量の原料等で、無菌化が困難な微量の原料等を調製に使用せざるを得ない場合には、最終調製液や最終製品の無菌性への影響を評価し、リスクを低減させる適切な対応を行うこと。
- 9) 培地は、使用前に適切な方法により滅菌すること。
- 10) 原料等が、蒸気滅菌、放射線滅菌等によるパラメトリックリリース又はドシメトリックリリースによっている場合においては、当該パラメトリックリリース又はドシメトリックリリースのバリデーションを実施すること。
- 11) 原料等の脱パイロジェン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。一般に脱パイロジェン工程は、添加したエンドトキシンを 3 log 以上減少させることが要求される。

#### 10.4. 工程資材

- 1) 工程資材の受入、確認、保管方法、試験検査及び判定基準を制定すること。
- 2) 工程資材の受入から保管、使用にあたっては、汚染を避けるように注意を払うこと
- 3) 容器及び栓の洗浄が必要な場合は、バリデートされた適切な方法で行うこと。なお、洗浄に水を使用する場合、最終すすぎには注射用水又はそれと同等の品質の水を使用すること。
- 4) 無菌操作等区域内に搬入される工程資材は適切な方法で滅菌が施されていること。また、外面の消毒又は除染・滅菌を実施する場合においては、それらに対する耐薬品性を考慮すること。脱パイロジェン工程を設定する場合は、工程資材の特性に応じて適切な方法を設定すること。
- 5) 工程資材は、必要に応じてエンドトキシン量を管理し、定められたエンドトキシン量以下であることを確認すること。
- 6) 滅菌済みの工程資材は微生物汚染及びパイロジェン汚染を防止するための適切な保護を行うこと。
- 7) 工程資材は、対象製品、使用目的、作業内容、作業設備により、内部への微生物の侵入を防ぐために必要な密閉性等が確保されていることを確認すること。
- 8) 滅菌した工程資材は、使用されるまで無菌状態が維持されることが確認された方法により保管すること。
- 9) 工程資材に滅菌を行う場合は滅菌方法のバリデーションを実施すること。
- 10) 工程資材の脱パイロジェン処理を行う場合においては、そのバリデーションを実施すること。一般に脱パイロジェン工程は、添加したエンドトキシンを 3 log 以上減少させることが要求される。

- 11) 滅菌済み工程資材は、使用対象となる製品、中間製品、使用目的により、必要に応じて滅菌バリデーションが行われていることを確認すること。
- 12) 無菌操作等区域外に持ち出され、かつ、内部を無菌状態で維持することが必要な工程資材については以下の要件を満たすこと。
  - ① 充てんされている内容物が外部環境から隔離され、保管又は輸送期間を通じて、微生物の侵入を防ぐ状態を維持できる構造であること。特に凍結保存の場合は物性変化に留意すること
  - ② 温度、圧力、振動、衝撃等、保管及び輸送の条件を考慮した強度を有すること
  - ③ 一次容器（細胞及び組織が直接接触れる容器）だけでは微生物汚染のリスクが回避できない場合には、二次容器（一次容器を収納する容器）や包装と組み合わせること

## 10.5. 滅菌

### 10.5.1. 滅菌

- 1) 原料等及び工程資材については、製品の無菌性保証レベルを維持できる適切な方法により滅菌を行うこと。また、製品に直接接触れない場合でも、無菌操作等区域内で使用する工程資材等については、品質リスクマネジメントにより製品への影響を評価した上で、適切な方法により滅菌を行うこと。
- 2) 自ら滅菌を行う原料等及び工程資材については、未滅菌のものと滅菌済みのものとを混同されることがないように適切な識別管理を行うこと。
- 3) 滅菌済みの原料等及び工程資材については、滅菌後の再汚染を防止するための必要な措置を適切に講ずること。
- 4) 滅菌済みの原料等及び工程資材の保管にあたっては、無菌性及びその他必要な特性を損なわない方法によること。保管場所、保管方法、保管環境、保管期間等をあらかじめ定め、適正に管理すること。

### 10.5.2. ろ過滅菌

- 1) 培地や薬液等、液体の原料等を滅菌する場合には、通常ろ過滅菌法を使用する。供給者からろ過滅菌されたものを受け入れる場合には、自らろ過滅菌を行う場合の無菌性保証レベルを満たしていることを確認すること。
- 2) 製造工程で使用する液体の原料等の使用量や使用する工程を踏まえ無菌性に対するリスクを考慮し、信頼性が確保された適切なるろ過滅菌用フィルターを用いること。
- 3) ろ過滅菌フィルターの選定には、化学的特性、物理的特性、生物学的安全性、ろ過滅菌性能等を考慮し、適切に選定すること。
- 4) 使用後の完全性試験は、上記(2)と同じくリスクに応じて実施するかを決定すること。
- 5) 気体を清浄化するろ過フィルター（例 ベントフィルターなど）は、ろ過後の気体の特性や用途に応じて、適切なるろ過滅菌性能を有するフィルターを選定すること。

## 10.6. 供給者管理

- 1) 外部の滅菌業者に原料等及び工程資材の滅菌処理工程を委託する場合には、要求する滅菌保証レベルが確保されることをあらかじめバリデーションにより確認しなければならない。
- 2) 供給者から滅菌済みとして供給される原料等及び工程資材を使用する場合は、品質リスクマネジメントにより製品に与える影響を評価した上で、適切な滅菌保証レベルが維持されていることを確認すること。製造業者から滅菌保証レベルが確保されていること示すデータを入手し、確認することも一つの手法である。
- 3) 供給者と取り決めを結び、供給者から入手した無菌性に関する情報が変更されていないことを確認するため、継続的に情報入手に努めること。

## 11. 無菌操作要件

### 11.1. 一般要件

- 1) 再生医療等製品を製造する際に使用する培地などの原料等は、微生物の栄養源にもなり汚染リスクも高い。そのため、原料等供給者及び調製法並びに製造する再生医療等製品の種類、特性及び製造工程に応じて、必要な管理項目を適切に定め管理し、無菌操作等区域に搬入すること。
- 2) 再生医療等製品の無菌操作に係る作業区域については、作業の種類に応じて清浄度レベルを適切に定め管理すること。設備がアイソレータシステムの場合においては周辺環境の清浄度を低減することも含め、汚染防止のために必要な清浄度レベルを設定し管理すること。
- 3) 工程内管理及び品質管理（重要工程のモニタリングを含む）においては、微生物管理の観点から、装置の滅菌、環境微生物モニタリング等の記録及び逸脱に係る記録を作成し、保管すること。
- 4) 一つの作業区域や培養装置で、連続して異なるロットの加工作業を行う場合には、交叉汚染と取り違えのリスクを考慮し、あらかじめ適切な運用方法を手順化しておくこと。特に、自家培養製品の場合には、感染リスクや細胞・組織の特性が患者ごとに異なることを考慮して手順を適切に設定すること。必要に応じて設定した処置・手順の効果が期待できる十分な妥当性をバリデーションにより確認・検証すること。
- 5) 無菌操作による製造工程の無菌性に関する適格性は、プロセスシミュレーションにより確認すること。
- 6) 無菌操作による製造工程に従事する職員は、あらかじめ必要な教育訓練を受けること。
  - ・ 無菌操作等区域及び清浄度管理区域（1）で作業を行う為の更衣を行った後は、粒子

- を発生させるなど気流を乱すおそれがある不必要な動作（会話を含む）を避けること。また、壁、床及び清浄化済表面に不必要に接触しないこと
- ・ 無菌操作等区域における作業に従事する者は、無菌操作を行う対象物にあたる気流の上流を遮断すること、横切ること等の動作を可能な限り、避けること。また、無菌操作に不要なものに触らない、あるいは持ち込まないこと

### 11.2. 原料等及び工程資材の搬入

- 1) 出発原料である細胞は、あらかじめ定められた安全性情報を収集し、適切に管理を行うこと。毎回同じように実施できない場合は、作製ごとに微生物に関する安全性情報を可能な限り収集し、それらの情報に基づき適切な管理が実施できる手順を定めること。
- 2) 消毒をおこなった後に原料等及び工程資材を無菌操作等区域に搬入する場合は、適切な消毒剤を選択し、その効果を確認し、消毒操作の適切性を評価しておくこと。
- 3) 除染をおこなった後に無菌操作等区域に搬入する場合は、除染バリデーションを実施し、除染の適切性を評価しておくこと。
- 4) 製造工程において、清浄度の異なる区域（例えば、インキュベータと安全キャビネット等）を複数回往復する場合、移動中の微生物汚染を避けるため、適切な容器を選択し、可能な限り動線を短くするよう検討すること。

### 11.3. 無菌操作等区域の開放作業

- 1) 無菌操作等区域において、工程資材の容器等を開放状態とし、細胞基材、培地、緩衝液及びガスの添加を行う場合には、無菌性と封じ込めを考慮した設備を使用し、汚染を防止するための管理及び手順を定めること。
- 2) 微生物による汚染が懸念される所見が認められた場合には、速やかに原因と影響について検証し、必要な措置を採ること。
- 3) 製品間の交叉汚染を避けるため、操作後には無菌操作等区域及び清浄度管理区域を清浄化すること。
- 4) 生物由来原料、生理活性の高い物質や病原性物質、有毒性物質、ウイルス、微生物等を取り扱う場合には交叉汚染等のリスクに応じた適切な構造設備を考慮すること。
- 5) 微生物による汚染が発生した場合の措置（汚染源及び汚染範囲の特定、他の製品との隔離、構造設備の消毒又は除染・滅菌、汚染品の廃棄、等）をあらかじめ定め文書化しておくこと。

#### 11.4. 充てん・包装

- 1) 再生医療等製品は最終滅菌できないものが多く想定されることから、使用する構造設備・機器・器具・工程資材の準備段階から、作業後の洗浄・清浄化までの全ての工程に関する具体的操作手順並びにその他必要な事項（使用構造設備・機器・工程資材の管理項目、クリーンルームでの行動、責任者体制、許容される介入等）について、明瞭に記載された手順書を作成すること。
- 2) 充てん・包装作業に関連する構造設備・機器・工程資材等の準備工程を含めて、作業中の環境モニタリングを適切に行い、その結果を評価すること。環境モニタリング頻度等は、本指針の環境モニタリングの項を参照とすること。
- 3) 無菌的に調製された中間製品が入った容器と充てん・包装装置（充てんラインを含む）を接続する場合、その接続箇所は無菌性を保証する方法により行うものとする。
- 4) 充てん・包装に使用される容器は、あらかじめ定められた方法で密閉し、適切な手順で内容物の漏出がないことを確認すること。

#### 11.5. 保管

- 1) 再生医療等製品を患者に投与・移植する前、あるいは製造工程の途中で一時的に細胞を保管する場合がある。あらかじめその適切性が確認され、定められた保管条件において、保管期間を通じて、微生物汚染に対するリスクを考慮して適切な管理を行うこと。
- 2) セルバンクのように、長期間保管する必要がある場合には、内容物が微生物に汚染されていないことを定期的あるいは使用時に確認すること。

### 12. 無菌操作工程の適格性評価

#### 12.1. 一般要件

無菌操作工程（手順、構造設備、機器、器具、原料等及び工程資材、環境、職員、等を含む）が適切に設計され、維持管理されていることを検証・確認することは、製造所において恒常的に無菌製品を製造するために重要である。一般的には無菌操作工程のバリデーションとして、プロセスシミュレーションが要件とされているが、再生医療等製品特有の多様な製造工程に考慮し、製品毎に固有のリスクを的確に洗い出し、適切で合理的な検証方法、判定基準を設定し、定期的に確認することが求められる。

#### 12.2. 無菌操作工程の適格性評価方法

##### 12.2.1. プロセスシミュレーション

再生医療等製品の製造工程に対するプロセスシミュレーションテストは、細胞あるいは

細胞と直接接触する培養液，薬液等の代わりに微生物培養用培地などを用い，その他の手順，構造設備，原料等及び工程資材，環境，人員等を実生産と同様の条件で製造作業を実施することにより，一連の無菌操作工程の適格性を評価する．実生産と同様の条件とは，製造プロセスにおける無菌性保証に対し，実際に起こり得るワーストケース条件を再現することを意図する．

### 12.2.2. 実施要領

#### 1) 対象工程

プロセスシミュレーションは，無菌操作等区域への原料等及び工程資材等の搬入から無菌操作終了後の細胞容器の搬出に至る全ての工程を対象とする．

ただし，再生医療等製品の特徴を考慮し，一連の製造工程の期間が長い，又は一連の操作が複数の工程から構成される等の場合，単位操作ごとにプロセスシミュレーションを計画することも可能であるが，その場合はリスク評価により正当化すること．

#### 2) 時期と頻度

##### ① 製造開始前の評価

設計された製造手順，構造設備，機器，原料等及び工程資材，環境等を組み合わせ，期待されたように最終製品の無菌性が確保されることを，実生産前にプロセスシミュレーションを連続3回，原則として別々の日に実施することにより確認する．ただし，実生産を想定できるような特有の変動要因（構造設備・機器，人員，等）の影響を考慮し，組み合わせ，繰り返し回数，実施間隔，等を適切に設定しなければならない．

##### ② 製造開始後の評価

製造開始後，定期的に無菌操作工程の適格性をプロセスシミュレーションにより評価しなければならない．実施頻度は半年に1回を下回らないこととするが，半年に1回を下回る場合は，それを正当化できるリスク評価を行うこと．また，様々な予測できないリスクの顕在化の可能性も考慮し，製造当初に頻度を高めて実績データを蓄積した後適切に頻度を見直すことも重要である．

作業所において，無菌性保証に影響を与える工程の変更，構造設備・機器等の変更，無菌操作工程に携わる職員の変更，環境モニタリングの異常，汚染製品の検出等が発生した場合には，製品品質への影響を考慮した適切な回数のプロセスシミュレーションをその都度実施しなければならない．

#### 3) 構造設備

作業所に設置されている無菌操作工程に使用する全ての構造設備について，その機能，使用方法，使用工程，等による無菌性確保への影響度を考慮した上で，各構造設備を適切に組み合わせ，プロセスシミュレーションを実施すること．

設備の運転条件（速度や稼働時間）は，汚染リスクの高い条件を設定し，構造設備の



キャリブレーション、適格性評価、清掃、洗浄、滅菌、定期保守等は、プロセスシミュレーション実施前に標準操作手順書に従って行うこと。また、構造設備の稼働実績、不良・故障に対する修繕履歴、重要部品の交換・更新、耐用年数等の無菌性保証に及ぼすリスク評価を行い、実施計画へ反映することも検討すること。

なお、各無菌操作工程及び構造設備・機器を6箇月以上使用しなかった場合は、再使用する前に当該工程の製品品質への影響を考慮したプロセスシミュレーションを初期計画に準じて実施すること。

#### 4) 原料等及び工程資材

無菌操作等区域に搬入する原料等及び工程資材は、それぞれの無菌操作工程において実製造を反映できる実用的で最大量となるケースを想定して行う。また、実生産と同様の標準操作手順書に従って洗浄・滅菌処理を行った原料等及び工程資材を使用すること。

バルクの場合は一製造単位の量を用い、プロセスシミュレーションを実施する。

#### 5) 職員

再生医療等製品の無菌操作工程は、手作業で行われることが多く、プロセスシミュレーションには無菌操作工程に従事する各職員の無菌操作スキルが大きく影響することが推測されるため、無菌操作工程に携わる職員に対する、無菌操作に関する教育訓練が重要である。教育訓練によるスキル取得の認定に加え、技能の確認としてプロセスシミュレーションに少なくとも年1回の頻度で参加しなければならない。

また、実施する職員数は、実生産の勤務シフト等を考慮し、対象工程に同時に従事する最大職員数で実施すること。

### 12.2.2.1. 実施手順

#### 1) 培地の選択と性能試験

製造工程において細胞あるいは細胞と直接接触する培養液、薬液等の代わりに、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地又は他の適当な微生物培養用培地などを使用する。無菌操作の工程に液体以外の原料等又は工程資材を含む場合（例えば、滅菌済み足場材料）は、実製造で使用するものを用いることを原則とする。

使用する微生物培養用培地は、日本薬局方の培地性能試験により、あらかじめ微生物の発育が確認されているものを用いること。また、器材や足場材料等が微生物の発育を阻害する可能性がある場合は、日本薬局方の発育阻止活性試験により判定結果への影響を確認しておくこと。

#### 2) 培養及び観察

- ①細胞あるいは細胞と直接接触する培養液、薬液等の代わりに微生物培養培地を用いて、対象となる製造工程作業を実施する
- ②培地を充てんした容器を旋回や反転させ、容器内全面に培地を接触させる。培地充て

ん量は、旋回や反転させることで容器内全面に接触し、微生物の生育を確実に判別できる量とする

- ③ 容器を 20～35℃の範囲内の設定温度で 14 日間以上培養する。この範囲以外の温度で培養する場合は、その妥当性を示すこと。培養温度は設定温度に対して $\pm 2.5$ ℃の範囲内であること
- ④ 異なる二つの温度で培養する場合には低い温度で 7 日間以上、次いで高い温度で 7 日間以上培養する
- ⑤ 培養最終日に菌の発育の有無を観察する

### 3) 判定基準と対処

実施した全ての容器で汚染が認められない場合、「適合」と判定する。ただし、容器に漏れが認められたもの、又は損傷したものは記録した上で評価対象から除去する。汚染が認められた場合は、汚染菌の同定及び性状検査を含め汚染原因の特定を行い、是正策を講じた後再度プロセスシミュレーションを実施すること。

#### 12.2.2.2. 実施における留意事項

- 1) 実施にあたり、日本薬局方 参考情報「培地充てん試験(プロセスシミュレーション)」を参考にすること。
- 2) プロセスシミュレーションは、実施前の計画書から、実施中の記録及び報告書等を全て文書化しなければならない。
- 3) 日常的に発生することが明らかな一時的な介入作業（例えば、原料等・工程資材の供給、環境モニタリング、製造作業の記録等）及び想定される無菌操作中の突発的な作業（ライン修正、設備の調整、部品の修理又は交換など）については、実用的な範囲でワーストケースを考慮してシミュレートすること。
- 4) 不活性化ガスを日常的な製造で使用している場合でも、嫌気的な条件でのシミュレーションを目的としていない限り、不活性化ガスを空気に換える。
- 5) アイソレータシステムは微生物の混入に対して堅牢性が高い構造を有しているため、初期評価を行った後、以下の条件を満たし、微生物による汚染リスクの低いことが立証できる場合は、プロセスシミュレーションの実施頻度を低減することができる。
  - ① 構造的に職員と再生医療等製品の曝露する環境が完全に隔離されていることが確認できること
  - ② アイソレータシステムのリスク要因（グローブ、差圧制御、搬出入操作、除染機能、等）について、それぞれ適切な技術と管理により対処されていること
  - ③ アイソレータシステムでの再生医療等製品の無菌操作の適切性を確実にするための他の要素（外部の空調設備、構造設備・機器や工程資材などの細胞接触面、内部環境清浄化性能など）が適切な評価法により保証されていること

### 12.3. 無菌性保証に関する運用管理

再生医療等製品においては、原料として無菌ではない細胞を製造工程に使用する場合があります。また手作業に依存する工程も多いため、実製造においては無菌性確保に関するリスクへの対応は慎重に行う必要がある。細胞を用いずにあらかじめ設計した手順、設備、環境、原料等及び工程資材等を用いて実施するプロセスシミュレーションテストでは、このようなリスクに対する検証が必ずしもできない場合もあるため、実製造の工程中や最終製品に関する無菌性に関連するモニタリングの評価結果が、原料細胞に起因する汚染リスクを含めた製造システムの無菌性に関する堅牢性評価に有効な場合も考えられる。

このように無菌性の品質確保のための管理戦略として、原料細胞に起因する無菌性保証への影響を考慮し、本指針で記載した無菌性保証に関わる種々の管理項目（5～11章）から、品質リスクマネジメントに基づき、その目的に照らして妥当な評価方法・指標を選定すべきである。実生産開始後に計画的に収集したモニタリング成績により、無菌操作工程の適格性を確認・評価し、結果に応じて手順、仕様、運用、管理等を見直すことは、実生産前の製造実績が少ない再生医療等製品には重要であると考えられる。

## 13. 微生物学的試験

再生医療等製品は、一般的な医薬品と同様の微生物学的試験法を適用するのが難しく、最終製品や製造方法の特性に基づいて、適切な微生物学的試験法を選択する必要がある。再生医療等製品の工程内管理試験及び出荷試験への適用については、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」（平成28年6月14日付け薬機発第0614043号）を参考にできる。試験法の選定、評価においては、第十七改正日本薬局方一般試験法を参考にすることができる。

再生医療等製品の出荷時試験としては、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験等が実施されるが、最終製品の無菌試験だけでは無菌性を保証する上で十分とは言えない場合においては、工程内でも微生物管理を実施することが望ましい。

### 13.1. 無菌試験

無菌試験は、第十七改正日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法を基本とする。原則として最終製品を試験検体として実施することが求められているが、検体量の限界や試験に要する時間の制限等から、必ずしも本無菌試験法を適用できない場合が考えられる。その場合は科学的に合理的な試験方法を採用することが可能であるが、その際には、その方法に合わせて、採取できる検体量、各試験に使用される検体量の配分等を考慮し、最善となる試験方法を設定することが求められる。

### 13.2. マイコプラズマ否定試験

マイコプラズマ否定試験は、日本薬局方参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」を参考にすること。なお、「C. 核酸増幅法（C法）」を採用する場合、適切なバリデーションを行い、原則として、いずれの菌種に対しても 10 CFU/mL 以上の感度を有した試験方法を用いることが望ましい。

### 13.3. エンドトキシン試験

エンドトキシン試験法は、日本薬局方一般試験法に規定するエンドトキシン試験法を参考にするが、再生医療等製品への適用に当たっては以下に留意すること。

- 1) 再生医療等製品に係る原料，工程資材，製造用水等のエンドトキシンレベルを適切に設定し管理すること。
- 2) エンドトキシン試験は，あらかじめ反応干渉因子試験による評価を行い，試料溶液に反応干渉因子が存在しない有効希釈倍数を明確にしておくこと。
- 3) エンドトキシン試験については，適切な試験法バリデーションを実施すること。
- 4) 乾熱，洗浄，UF 膜処理及び吸着などでエンドトキシンの不活化若しくは除去を実施する場合は，既知量のエンドトキシンを負荷し，処理による除去効率を求め，処理後のエンドトキシン残存量が限度内であることを検証すること。

## 14. 微生物迅速試験法

近年の科学技術の進歩により微生物迅速試験法が多く開発されており，無菌試験や工程内の微生物管理（製造環境や製造用水の微生物モニタリング等）などにおいて，迅速な品質判断に貢献している。特に無菌試験において従来の培養法では，判定期間に時間を要するため，技術的に適切な方法を採用し，出荷時点までに結果を把握するのが望ましい。また，工程内の微生物管理試験に加え製造環境の微生物モニタリングに対し微生物迅速試験法を適用することにより，可能な限り迅速かつ広範囲に微生物汚染の監視が可能となり，最終製品の無菌性保証を高めることができるため積極的な活用が期待される。

微生物迅速試験法の選択に当たっては，採用する試験方法の原理や測定の特性を踏まえ，慎重に評価すること。微生物迅速試験法の適用に当たっては当該試験法の検出精度や特異性等に関する情報収集と当該試験法の妥当性確認を十分に行うべきである。

### 14.1. 微生物迅速試験法の適用

- 1) 適用する微生物迅速試験法の評価（バリデーション）を実施すること。評価に当たってはそれぞれの測定法で測定対象となる標準試料を用いて実施すること。
- 2) 微生物迅速試験法は測定対象及び測定原理が従来の培養法と異なるため、これまで蓄積されたデータと相関が得られないことがある。この場合においては従来法との相関を求めずに、微生物迅速試験法で得られた結果を用いた、新たな管理方法の妥当性を検証すること。
- 3) 微生物管理試験に関して、警報基準値（アラートレベル）と処置基準値（アクションレベル）を設定する場合には、適用する微生物迅速試験法から得られたデータを元に科学的根拠（統計学的手法や傾向分析等）により設定することができる。
- 4) 微生物迅速試験法を適用する場合は、承認申請時に規制当局の承認を得ること。

#### 14.2. 微生物迅速試験法のバリデーション

- 1) バリデーションに当たっては、日本薬局方参考情報微生物迅速試験法の「2. バリデーション」を参考とし、分析法のバリデーションによって実施すること。更に適用機器のメーカーによる基礎的な検証結果なども含めて用途に応じた適切な性能を確認すること。
- 2) 試験方法のバリデーションに当たっては、測定対象が微生物の存在や量の指標となる科学的根拠を明らかにし、従来法と比較して優位な点と共に、利用に当たって考慮すべき点について検討すること。
- 3) リスクアセスメントを用いた試験プロセスの変更管理により、微生物迅速試験法による管理戦略を継続的に改善すること。

#### 【参考情報】

適用に当たっては、以下の公定法を参考にすること。

- 1) 第十七改正日本薬局方参考情報「微生物迅速試験法」。
- 2) European pharmacopeia 2.6.27. MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF CELL-BASED PREPARATIONS.
- 3) 21 CFR Part 610,Section 610.12 Sterility.

#### **A1. HEPA フィルターの完全性**

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 7.3 項を参照すること。

#### **A2. 無菌中間製品の保管及び輸送の管理**

本章において「無菌中間製品」とは、無菌的に調製された後、無菌状態を維持しつつ、保管又は輸送される原料等、中間製品であって、液又は粉末のものをいう。以下、無菌中間製品の無菌性を維持するための容器及び作業の要件を示す。本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 10 章を参照すること。

#### **A3. 滅菌工程**

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 13 章を参照すること。原料等及び工程資材の滅菌に係る一般要件については、本指針 10.5 項を参照すること。

#### **A4. 無菌製造設備の定置洗浄化（CIP）**

CIP とは、適切な洗浄剤を用いて、装置、配管等を取り外すことなく一連の設備を洗浄する方法である。CIP 対応設備を設計する場合の要点や実施する際の留意点を以下に示す。実施する際の留意点は CIP 対応設備だけでなく一般的な洗浄作業全般にも適用すること。本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 14 章を参照すること。

#### **A5. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌（SIP）**

SIP とは、装置を取り外すことなく一連の設備を滅菌する方法である。滅菌媒体として高圧飽和蒸気を用いる方法が一般的である。本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 15 章を参照すること。

## A6. 無菌充てん工程

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 16 章を参照すること。

## A7. ろ過滅菌工程

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 17 章を参照すること。本章において示される「製品」には、培地などの、原料等を含む。

## A8. バイオハザード対策用キャビネット／アイソレータシステム／バリアシステム／ブローフィルシール

### A8.1. バイオハザード対策用キャビネット（安全キャビネット）

#### A8.1.1. 一般要件

クラス II のバイオハザード対策用キャビネットは、機内の無菌環境を達成することができる装置である。機内の気流を制御することにより、空気が機外へ流出することを防ぐ作業員保護機能、機外の空気が機内へ流入することを防ぐ試料保護機能、及び機内左右に置かれた試料間同士が相互に汚染しない機能を持つ。但し、前面が開放されており密閉された空間を提供するものではない。

- 1) バイオハザード対策用キャビネットの内部の清浄度を再生医療等製品の無菌性を確保できる適切なレベルに保つために、バイオハザード対策用キャビネットを設置する環境の清浄度を適切に設定して管理すること。
- 2) バイオハザード対策用キャビネットに外部から風が直接あたらない場所に設置すること。

#### A8.1.2. バイオハザード対策用キャビネットの設計

バイオハザード対策用キャビネットの設計においては、装置の構造、運転条件、バイオハザード対策用キャビネット内で行う各種作業に関するリスク評価を行い、結果を仕様反映すること。

#### A8.1.3. 空調システム

- 1) バイオハザード対策用キャビネットの内部の清浄度は、無菌操作等区域として再生医療等製品の無菌性を確保できる適切なレベルとすること。
- 2) 空気の流速及び気流パターンは、バイオハザード対策用キャビネットの内部における作業内容に適した清浄環境を維持するために十分なものであること。

#### **A8.1.4. 除染**

バイオハザード対策用キャビネット内表面の除染に先立ち、必要に応じてバイオハザード対策用キャビネット内表面を洗浄し、乾燥させること。

除染剤は、バイオハザード対策用キャビネットの材質、バイオハザード対策用キャビネット内における作業内容、バイオハザード対策用キャビネット内部に持ち込む原料等及び工程資材などの量及び形態、バイオハザード対策用キャビネット内部のバイオバーデン等を考慮して選定すること。

#### **A8.1.5. 教育訓練**

バイオハザード対策用キャビネットの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項。
- 2) 中間製品，原料等，工程資材などの搬入及び製品の搬出。
- 3) バイオハザード対策用キャビネットの運転，モニタリング及び維持管理。
- 4) 工程に特異的な標準作業手順。

#### **A8.1.6. 日常管理**

バイオハザード対策用キャビネットの日常管理には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) バリデーシヨンの結果を基に、バイオハザード対策用キャビネットを運転する作業に係る手順書を作成すること。
- 2) 消耗部品について、維持管理のための計画を作成し、交換の時期を明らかにしておくこと。

### **A8.2. アイソレータシステム**

#### **A8.2.1. 一般要件**

適切に設計されたアイソレータシステムは高度な無菌性環境が達成されるが、完全に密閉された空間ではない。従って、薬理活性の高い薬物の製造においては内部を陰圧に保持したアイソレータシステムが用いられることもあるが、通常の再生医療等製品に係る製品の製造においては、内部が陽圧に保持されたアイソレータシステムが用いられる。また、製品の無菌性を高度に保証するためには、HEPA フィルター、グローブ、ハーフスーツ及び各種シール部の保守・点検を含む包括的な予防保全プログラムが必要である。

- 1) 再生医療等製品に係る製品の製造を目的とするアイソレータシステムを設置する環境の空気の清浄度レベルは、少なくともグレードD とすること。



- 2) 二つのアイソレータ筐体の接続並びに原料等及び工程資材の搬入及び搬出に用いる接続ポートは、アイソレータシステムの無菌性を維持することができる構造とすること。
- 3) ハーフスーツ、グローブ、搬出口及び接続ポートの数は、汚染の機会を少なくするために必要最小限とすること。
- 4) 製品搬出口等の開口部にあつては、外部からの汚染を防ぐことができる構造とし、常にアイソレータシステム内部から外部へ向かう気流を確保すること。一般的には適切な差圧を維持することにより達成する。
- 5) アイソレータシステムの内表面の除染手順については、適用する除染剤に対して抵抗性の高い芽胞の 4~6 log の減少が達成されることを検証したものであること。除染の程度は、アイソレータシステムの用途及びバイオバーデンを考慮して設定すること。アイソレータシステムに持ち込む工程資材等の除染手順についても、同様に 4~6 log の減少を実証の上確保すること。
- 6) 製品と接触する表面の除染手順については、除染前のバイオバーデンをできるだけ低く抑える方策を講じると共に、6 log 以上の減少を達成できる条件によること。
- 7) あらかじめ定めた基準に基づいてリーク試験を実施すること。
- 8) 除染の頻度は、リスクに基づいて適切に設定し、バリデーションによって確立して定期的に見直すこと。

#### **A8.2.2. アイソレータシステムの設計**

アイソレータシステムの設計においては、装置の構造、運転条件、アイソレータシステムで行う各種作業に関するリスク評価を行い、結果を仕様に反映すること。

#### **A8.2.3. 空調システム**

- 1) アイソレータシステムの内部の清浄度は、無菌操作等区域に適合するものであること。
- 2) アイソレータシステムの換気回数は、微粒子及び汚染物質の増加並びに昇温を避けるために十分な回数であること。
- 3) 空気の流速及び気流パターンは、アイソレータシステムの内部における作業内容に適した清浄環境を維持するために十分なものであること。
- 4) アイソレータシステムの内部の空気の循環は、HEPA 規格以上のフィルターを介して行うこと。アイソレータシステムの外部との吸排気も HEPA 規格以上のフィルターを通すこと。
- 5) アイソレータシステムの差圧は設置室に対して最低 17.5 パスカル程度を保持すること。ただし、作業にハーフスーツ、グローブを使用する場合等、作業の内容によっては、さらに高い差圧を保持することが必要となる。運転中は差圧について連続的

にモニタリングを行い、圧力異常低下時においては警報を発するようにされていること。

#### A8.2.4. 除染

- 1) 除染工程の確立に当たっては以下の点を考慮すること。
  - ① アイソレータシステム内表面の除染に先立ち、必要に応じてアイソレータシステム内表面を洗浄し、乾燥させること。
  - ② 除染剤の投入量
  - ③ バイオロジカルインジケータ
  - ④ ケミカルインジケータ
  - ⑤ アイソレータシステム及び周囲の温度分布
  - ⑥ 湿度
  - ⑦ 除染剤への曝露時間（除染時間）
  - ⑧ ガス除染剤の場合は曝露濃度
  - ⑨ 差圧
  - ⑩ 除染剤の拡散確認
  - ⑪ バイオバーデン
- 2) 除染剤は、アイソレータシステムの材質、アイソレータシステムにおける作業内容、アイソレータシステムに持ち込む工程資材等の量及び形態、アイソレータシステムのバイオバーデン等を考慮して選定すること。除染剤は、過酸化水素のほか、過酢酸、オゾン、二酸化塩素等である。
- 3) 除染に使用するミスト、蒸気又はガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した職員が除染作業を行うこと。
- 4) 除染後、除染剤濃度が許容基準以下に低下していることを確認すること。この許容基準は職員の安全のほか、製品や後続工程への影響を考慮すること。
- 5) 除染剤はロット毎に、あらかじめ定められた除染剤の組成との同一性を確認すること。

#### A8.2.5. 教育訓練

アイソレータシステムの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項。
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法。
- 3) アイソレータシステムの内部除染。
- 4) アイソレータシステムの完全性試験。

- 5) 中間製品，原料等，工程資材などの搬入及び製品の搬出.
- 6) アイソレータシステムの運転，モニタリング及び維持管理.
- 7) 化学物質等安全データシートに基づいた除染剤の安全管理及びアイソレータシステムとの適合性.
- 8) 工程に特異的な標準作業手順.

#### A8.2.6. 日常管理

アイソレータシステムの日常管理には，少なくとも以下の事項を含むこと.

- 1) バリデーションの結果を基に，アイソレータシステムを運転する作業に係る手順書を作成すること.
- 2) アイソレータシステムでは比較的高い完全性が維持されていると考えられるが，絶対的な完全性が保たれているわけではない．したがって，一定期間毎及び除染の都度その前にリーク試験を行うこと．以下にリーク試験の例を示すが，リーク試験はこれらの方法に限らない.
  - ① 圧ホールド試験
  - ② ガス検出法
- 3) グローブの素材は使用する洗剤及び除染剤に耐性のあるものを使用すること.
- 4) グローブは毎使用時，目視により破れ等がないことを確認すること.
- 5) グローブによる作業は，グローブを保護する目的でインナーグローブを装着して行うことが望ましい.
- 6) 物理的なグローブリーク試験及びスワブ法等による微生物学的なモニタリングは定期的に行うことが望ましい.
- 7) 消耗資材について，維持管理のための計画を作成し，交換の時期を明らかにしておくこと.
- 8) 除染を実施するときは，温度，湿度，ガス濃度等，除染に影響を及ぼすと考えられる項目について，あらかじめ定めた測定ポイント箇所において測定し，記録を作成すること.
- 9) アイソレータシステム内部の微粒子数は，あらかじめ定めた箇所において，一定間隔でモニタリングを行うこと.
- 10) 微生物学的モニタリングは，構造設備の特徴及び作業の特性に応じたリスクに基づき，あらかじめ定めた箇所において一定間隔で実施すること．一般的には，アイソレータシステム内部の表面，グローブの表面，アイソレータシステムに搬入した工程資材及びそれらの接触箇所等がモニタリングの対象となる．測定箇所と測定頻度の妥当性については，定期的に評価すること.

### A8.3. アクセス制限バリアシステム (RABS)

アクセス制限バリアシステム (Restricted Access Barrier System, 以下 RABS) は、無菌操作において職員と無菌操作等区域を分離し、職員による無菌操作等区域への直接的な介入を減らすことにより、製品の高度な無菌性を達成する方策の一つである。

RABS は、物理的な障壁と、HEPA フィルターを介して供給される気流、適切な管理運用システム等を主要な要素とする、ハードとソフトを融合した無菌操作等区域を有するシステムをいう。

RABS の設備構成は、簡易的なハードウォールから、アイソレータシステムと同等の強固な障壁と隔離性能をもつものまで様々である。また付随する空調システムの方式については、設置室の空調を利用するものや、独立した空調系統を持つもの等がある。本項では、RABS の設計並びに運用に関する基本的要件を示す。

#### A8.3.1 一般要件

- 1) RABS 内の環境や空調システムは、本指針の 5 章に示す無菌操作等区域に掛かる要件を満足すること。
- 2) RABS が設置される環境の清浄度レベルは、グレード B 以上とすること。
- 3) 無菌操作中に職員が介入する場合は、グローブ、又はハーフスーツを介して作業を行うこと。グローブやハーフスーツについては、製品汚染のリスクを最小限とするために、消毒又は除染・滅菌や点検、交換などに関して適切な手順を定め、これを実行すること。グローブの運用に関する具体的な要件についてはアイソレータの項 (A8.2 項) を参照のこと。
- 4) RABS 内の製品接触面は SIP により滅菌されることが望ましい。SIP が不可能な部分については、オートクレーブなどで滅菌した後、無菌的に組み立てること。アイソレータシステムのような除染工程を実施することが可能な場合は、製品接触面について更に高度な微生物学的清浄度を達成することができる。
- 5) RABS 内の製品の非接触面については、適切な方法により消毒又は除染・滅菌を行うこと。
- 6) RABS 内へ滅菌された原料等及び工程資材を持ち込む場合は、汚染を防ぐ適切な移送システムによって行うこと。容器に入った原料等を容器毎、RABS 内に持ち込む場合は、容器の外表面を適切な方法で除染すること。
- 7) 製造作業中に RABS の扉を開けて職員の介入操作を行う場合は、製品の汚染リスクが高くなるため、以下に留意すること。
  - ① 介入操作後に適切な消毒又は除染・滅菌を行い、潜在的な汚染リスクを排除すること

- ② 扉を開けた時に RABS 内にあった容器の扱いについては、製品に対する汚染リスクに基づき、あらかじめ適切な処置手順を定めておくこと。想定外の事象により扉を開けた場合は、原則として RABS 内の容器を全て取り除くこと
  - ③ 介入操作は全て記録すること
- 8) 無菌操作中に開ける可能性のある扉の外側には、ISO 5（少なくとも無負荷時）のプロテクションブースを備えていることが望ましい。扉を開けたときに、RABS 内からプロテクションブースへ向かう気流が確保されること。

### A8.3.2. 教育訓練

RABS の使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法
- 3) RABS 内部の消毒又は除染・滅菌
- 4) 中間製品、原料等、工程資材などの搬入及び搬出手順
- 5) RABS の運転、監視、測定及び維持管理
- 6) 扉を開けて行う介入操作の手順と留意事項

### A8.4. ブローフィルシール

ブローフィルシールは、清浄環境下において、プラスチックペレットからプラスチック容器を成型するとともに、同時に充てん及び閉そくを行い、無菌製品を製造する一貫製造方式による技術である。容器の成型、充てん及び熔閉を連続して密閉環境において行うもので、充てん中は作業者の介入が全く無く、高度な無菌環境が維持されるため、通常、製品の熔閉後の滅菌（高圧蒸気滅菌等）を行わずに無菌性を保証できる。閉鎖系による自動一貫連続工程であるために、製造時の汚染の機会が比較的少ない点に特徴がある。

ただし、完全な閉鎖系の中で充てん閉そくが行われるものや、キャップや中栓を外部から投入するものなど、異なるタイプのシステムがあるので、それぞれの特徴に応じた無菌管理プログラムを構築する必要がある。

#### A8.4.1. ブローフィルシールの範囲及び対象工程

ブローフィルシールによって製造する無菌医薬品に係る製品の製造工程へのこの指針の適用については、充てん及び熔閉の後に滅菌（高圧蒸気滅菌等）のない製造工程であって、液状医薬品に係る製品の製造においては薬液の除菌ろ過以後、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまで、粉末医薬品に係る製品の製造においては

無菌粉末の供給，プラスチックの供給，容器の成型及び充てんを経て閉そくまでを対象とする．これに関係した工程のうち，特に留意すべき事項は以下のとおりである．

- 1) プラスチック容器からの可塑剤，添加物，未重合モノマー等の溶出
- 2) プラスチックペレットのパイロジェン
- 3) 容器成型の環境
- 4) 薬液の滅菌（ろ過滅菌による薬液の製造）
- 5) 容器と薬液との適合性
- 6) 充てん環境の清浄度レベル及び設備の設置環境
- 7) 熔閉作業

特に，2) プラスチックのパイロジェン，3) 容器成型の環境，成型された容器内の空間の清浄度レベル，6) 充てん環境の清浄度レベル，7) 熔閉作業及び「無菌性の評価」について無菌性の管理の面から厳密な基準が必要である．

#### **A8.4.2. 容器の成型及び製品充てんの工程のフロー及びその環境**

- 1) ブローフィルシール工程の重要工程
  - ① 液調製
  - ② ろ過滅菌
  - ③ ろ過した液の保管
  - ④ 成型（成型の環境に供給される清浄空気を含む．）
  - ⑤ 充てん
  - ⑥ 熔閉
- 2) ブローフィルシール工程の特徴
  - ① プラスチック容器の成型，充てん及び熔閉操作は，連続した自動作業によって行われる
  - ② 充てん及び熔閉作業は，周辺と隔離された小空間において行われる．このため通常は無菌製品の製造において必要となる空気の清浄度レベルがグレード A のいわゆる無菌室は必ずしも必要ではなく，成型及び充てんに係る部分の局所小空間がグレード A の清浄度レベルに保持されていればよい．したがって，成型及び充てんに係る部分の局所小空間の清浄度レベルの管理が重要となる

#### **A8.4.3. プラスチック容器の無菌性保証**

ブローフィルシールにおいては，成型されたプラスチック容器の内面は無菌でなければならない．プラスチック容器の内面の無菌性が確保されていることを保証するためには，次の条件が必要となる．

- 1) プラスチックペレットの保管期間に、製品の無菌性やパイロジェンレベルに影響を及ぼすほどの微生物汚染が起きないように適切に管理されていること。
- 2) 熔融及び成型の温度及び時間は、樹脂の成型のみならず、樹脂由来の微生物滅菌の観点からも重要である。プラスチックの熔融及び成型に至る時間及び温度が乾熱滅菌（プラスチックペレットが熔融され、成型される工程は、水分のない乾熱状態となる。）の条件として妥当なものであることが検証され、かつ管理されていること。  
参考：日米欧薬局方においては、乾熱滅菌の指標菌として、*Bacillus atrophaeus* を推奨している。*B. atrophaeus* ATCC9372 についてガラス上においての実測 D160 値は 0.89～1.22、プラスチック上においては 1.22～2.07 と報告されている。
- 3) 成型及び充てん工程の無菌性を、プロセスシミュレーションによって検証すること。

#### A8.4.4. ブローフィルシール工程の重要管理項目

ブローフィルシール工程において、重要な管理項目を示す。

- 1) プラスチックペレットのバイオバーデン  
プラスチックの材質及び添加剤のバイオバーデン（特に真菌）については、事前に確認しておくこと。プラスチックペレット供給者からの情報が十分でない場合においては、プラスチックペレットの清浄度レベルに留意すること。
- 2) プラスチックの熔融温度及び押出し成型までの時間の管理を行うこと。
- 3) 薬液調製ラインの滅菌及び製品の無菌性の保証のため、薬液の製造及び輸送のラインは、CIP 及び SIP を行うことができるように設計されていることが望ましい。  
CIP 又は SIP を行うことができない設備においては、同等の結果が保証されるような管理を行うこと。
- 4) 環境空気の品質  
ブローフィルシールでは、製品が環境空気に曝露されるのは、成型及び充てんに係る部分のみである。成型及び充てんに係る部分の局所の環境及びそこに供給される空気の清浄度レベルはグレード A を満足すること。  
成型及び充てんに係る設備の周辺の空気の清浄度レベルはグレード C 以上であること。職員の更衣についても設置環境に応じた清浄衣を着用すること。
- 5) 射出成型用空気の品質及び空気フィルターの完全性  
容器内表面に接触する空気は、ろ過滅菌エアフィルターを通した空気を用いること。圧縮空気を使用する場合は、油分や水分などの管理が行うことが重要である。また生菌数及び微粒子数に係る清浄度レベルに関して、グレード A 相当に管理すること。

- 6) 充てんの局所空間の空気  
充てん局所空間となる充てんノズルが存在するエアシャワー室とプラスチック材料が溶融して吐出する部分への供給エアは、空気ろ過滅菌フィルターを使用することが一般である。この局所環境のモニタリングには、浮遊微粒子数を測定する方法が一般的であるが、当該限定区域を、ろ過滅菌フィルターを介した無菌エアでパージしている場合は、フィルターの完全性を確認することにより、無菌エアの無菌性を保証すること。加えて、充てん局所空間に、充てん前の準備作業、及び充てん中の調整や清掃作業などで職員が介在する場合は、適切な環境モニタリングを実施すること。
- 7) 冷却媒体及び製品の品質  
冷却媒体が直接製品又は原料等に接触することはないが、樹脂中への万一の漏えい又は混入に留意すること。
- 8) 熔閉の完全性  
熔閉の完全性は、ブローフィルシールに係る工程管理において極めて重要である。希ガス封入検知法、高圧電気検知法その他種々の方法が考案されている。適切な方法により熔閉の完全性を保証すること。また、その方法の信頼性を調査しておくことが重要である。
- 9) ブローフィルシール工程の CIP 及び SIP (温度、時間及び F0)
- 10) 充てんラインの SIP 及び無菌性保持の完全性
- 11) 熔閉工程に係るチャレンジテスト
- 12) 充てん工程に係る培地シミュレーションテスト
- 13) 連続運転 (無休止、連続稼動限度の確認)  
ブローフィルシール工程は長時間にわたり連続運転されることが多い。製品又は原料等の安定性や工程全体の微生物汚染リスクに応じて、連続運転の上限時間を定めおかなければならない。また、中断又は休止の後の再開の手順及び確認事項を定め、これを遵守しなければならない。

## A9. 製薬用水

本章に係る内容は、無菌医薬品製造指針 A2 章を参照のこと。

## A10. 有害生物管理

### A10.1. 一般要件

- 1) 再生医療等製品の製造所における有害生物管理は、製造環境の清浄度レベルを維持す



る上で重要である。本指針では、昆虫綱、蛛形綱（クモ、ダニ）、唇脚綱（ゲジ、ムカデ）、等脚類（ワラジムシ）等の節足動物を含む生物群を総称して「昆虫類」、製造環境にとって不要な動物（ねずみ族等の小動物や昆虫類等）を「有害生物」とする。

有害生物は微生物等の汚染源となることから、無菌操作等区域並びに清浄度管理区域における清浄度の微生物学的状態に影響を与えており、その種類と侵入経路の特定は構造設備のバリア性能の状態を確認する上で重要である。

- 2) 再生医療等製品製造所において生息が発見される有害生物は、一般的に発見された区域外から侵入し、生息環境があればその区域内で増殖する。そのため製造所における構造設備は、無菌操作等区域並びに清浄度管理区域と区域外の外界環境との間に、有害生物の侵入を防ぐためのバリアを必要に応じて形成するとともに、侵入リスクを低減させるために防護すべき対象の周囲を有害生物が生息し難い環境に維持管理することが重要である。また、その区域内においても、有害生物の増殖を抑制するように環境を維持管理すべきである。
- 3) 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域において、有害生物が自ら移動し内部にて繁殖する可能性を考慮し、物資の持ち込み作業の管理手順に加え、有害生物に対応した管理プログラム（以下「有害生物管理プログラム」という。）を確立しておかなければならない。

有害生物管理は、製品と製造環境に対するリスクを考慮し、リスクアセスメント結果に基づき計画し、実施すること。リスクアセスメントではハザードとなる有害生物の動態を考慮し、製品や環境への影響を評価したうえで、有効な防除対策を計画し、実施することが重要である。有害生物のモニタリングは、リスクアセスメントを行ううえで有効な手段となる。

- 4) 有害生物管理プログラムの確立において、リスクアセスメントでは次の項目を実施することが望ましい。
  - ① 生態及び侵入経路を考慮した有害生物の特定
  - ② 特定された有害生物のリスク評価
  - ③ リスク評価を踏まえた管理基準（リスク受容レベル）の設定及び逸脱時の処置方法

#### **A10.2. 有害生物管理プログラム**

- 1) 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域に見合った文書化された有害生物管理プログラムを持ち、記録を作成し保管すること。
- 2) 有害生物管理プログラムは、次の要件を含むことが望ましい。
  - ① モニタリングから是正措置までの手順
  - ② 管理基準値逸脱時の防除対策の手順
  - ③ 防除対策後の後追い調査の手順
  - ④ 清浄計画の見直し

⑤ 点検及び作業員教育

⑥ 実施結果に基づく、プログラムの健全性の確認と改善

3) モニタリングの範囲

再生医療等製品に係る製品の製造所のモニタリングは、清浄度管理区域を主な範囲とし、その結果や必要に応じて無菌操作等区域と製品の品質への影響を評価するものとする。ことが望ましい。構造設備の新設時、工事後等は無菌操作等区域についても調査することが望ましい。

4) モニタリングにおけるサンプリング

① 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域におけるサンプリングに用いる器具等は製品及び環境を汚染しないものであること。

② サンプリングの方法や頻度及びサンプルサイズは有害生物の生態から選定し、妥当性のある方法で実施すること。

③ サンプリングすることによる製造環境への影響も評価すること。

5) 管理基準

① 管理基準値を反映することが望ましい

② 管理基準値の運用においては、リスクに応じ、平均値の他、最大値による管理が望ましい

③ 内部発生と外部からの侵入とに分けて評価

④ 個体数のほか、生息状況も評価

⑤ 区域別、種類別に評価

6) モニタリング結果から迅速に是正措置が実施され、是正措置の効果を適切に確認するとともにモニタリング結果を踏まえた予防措置の計画を改善すること。

7) 予防措置は管理基準を逸脱しにくい環境を維持するために、過去のモニタリング結果から、清掃・洗浄、構造設備のメンテナンスなどを考慮した計画を立てること。

### A10.3. 防除対策

生息が発見された有害生物の種類に応じた適切かつ効果な対策を実施すること。対策は発生若しくは侵入元に加え、生態を考慮すること。

1) 対種防除

有害生物は、対象種に応じた対策を実施すること。

2) 無菌操作等区域並びに清浄度管理区域外の対策

無菌操作等区域並びに清浄度管理区域において検出される有害生物の多くはそれらの区域外からの侵入に起因している。従って、これらを考慮した区域外の点検と生息抑制の対策を実施することが望ましい。

3) 有害生物の侵入を防ぐためのバリア構造

前項のほか、一般的に外部からの侵入や異常な内部発生がある場合においては、製造所

の有害生物管理プログラムの前提条件（管理対象外の環境変動を含む）を再度確認することが望ましい。また、構造設備については、経年劣化を考慮してバリア機能を再確認することが望ましい。なお、構造設備や環境基準の変更時には、リスクアセスメントを再実施し、必要に応じてプログラムの見直しを検討すること。

#### 4) 環境制御における殺虫剤等の化学品の使用に関して

- ① 化学品を環境制御に用いる場合は、製品及び製造機器、作業員への影響などを考慮し使用すること。また、処理方法なども含めて、関係法令などに準じた取り扱いをすること
- ② 基本的に無菌操作等区域並びに清浄度管理区域においては、日常的又は定期的な清浄度管理に用いる化学品を除き、通常用いない化学品（殺虫剤等）を使用すべきではない
- ③ 通常用いない化学品をやむを得ず使用した場合においては、防除対象だけでなく、製品や環境への影響について確認を行うこと。また、無菌操作等区域並びに清浄度管理区域の外において使用するときであっても拡散に注意すること
- ④ 通常用いない化学品を無菌操作等区域並びに清浄度管理区域において使用した場合においては、その化学品の除去に適した清浄化を実施し残留がないか確認を行うこと
- ⑤ 製造所において使用する化学品に係る化学物質等安全データシート（MSDS）及び当該殺虫剤の使用の記録を保管すること

### A11 バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策

本章の内容は、無菌医薬品製造指針と同一である。微生物や毒素等を取り扱う工程においては、無菌性の担保とともに微生物等の物理的封じ込め施設、設備及び封じ込め操作が必要となる（生物学的製剤の製造所におけるバイオセーフティの取扱いに関する指針：医薬監第14号、平成12年2月14日、並びに実験室バイオセーフティ指針第3版：世界保健機構）。

生物学的製剤や遺伝子組み換え技術を応用して製造される医薬品には、感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2009-2010 版、世界保健機構、また、バイオセキュリティに関連する原料の取扱いには、感染症予防法、並びにバイオリスクマネジメント、実験施設バイオセキュリティガイダンス：世界保健機構を遵守する必要がある。

#### A11.1. バイオセーフティレベル

微生物（本章においてはウイルス、細菌等を指す）を原料とする製品の製造にあたり、使用微生物の病原性リスクに応じた安全操作上のバイオセーフティレベル（BSL）で取扱うこと。製造で使用される微生物等は以下のように1-3のリスク群に区分され、対応する物理的封じ込め、安全機器、感染防護具、作業操作の方法の組み合わせに基づ

き BSL1-3 に分類される。ただし、当該微生物の不活化又は除去後の工程については、一般の製品と同様の扱いとすることができる。

- 1) リスク群 1（取扱い施設：BSL1）：微生物取扱い者及び周辺者への病原性リスクはない、又は低い（例：多くのワクチン製造用株（麻疹、風疹、おたふく風邪、水痘、BCG 等））
- 2) リスク群 2（取扱い施設：BSL2）：微生物取扱い者への病原性リスクが中程度、周辺者へのリスクは低い（例：百日咳菌、ジフテリア菌、破傷風菌、コレラ菌等）
- 3) リスク群 3（取扱い施設：BSL3）：微生物取扱い者への病原性リスクが高い、周辺者へのリスクは低い。通常の条件下では感染は個体から他の個体への拡散は起こらない。有効な治療法や予防法が利用できる。

#### A11.2. バイオセキュリティ対策

微生物及びある種の細菌毒素等については、意図的な放出又は散逸等が生じた場合の地域社会への影響が懸念されるため、それを防ぐ対策（バイオセキュリティ対策）が講じられる。微生物及び毒素等の管理を厳重にするため、取扱い者の登録又は指名、取扱う施設への入退室、保管及び運搬について少なくとも以下のことを行う。

- 1) 微生物及び毒素等の取扱い者の登録又は指名
  - 2) 微生物及び毒素等の保管、委譲、運搬等に関する作業手順書の作成と記録
- 加えて、感染症予防法の特定病原体等に指定されている微生物及び毒素の取扱いについては、二～四種の分類に従い、施設、輸入、譲渡、運搬、使用、保管、滅菌などについて関係する法令等を遵守すること。

#### A11.3. 微生物等安全管理区域（管理区域）

取扱う微生物の病原性リスクレベルに応じ、封じ込めレベルに応じた微生物等安全管理区域（以下「管理区域」という）を設置する。BSL2 以上では、当該区域の出入口に国際バイオハザード標識を表示し、管理者、緊急時の連絡先等を記載する。

管理区域の出入口及び微生物及び毒素等保管庫等には登録者以外の立ち入りを制限する処置を講じるとともに、取扱う微生物等に応じて登録者の管理区域等への入退室記録を残す。

#### A11.4. BSL1 施設に対する一般要件

- 1) 構造設備に係るバイオセーフティ上の要件は必要としない。
- 2) 感染性廃棄物（微生物に汚染された廃棄物で動物の死体を含む。以下同じ）は、適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出するか、又は移動の途中において内容物が飛散し若しくは流出する恐れのない容器に入れ当該容器の外部を

消毒した後に管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却すること。なお、滅菌済みの廃棄物の焼却を外部委託することもできる。

#### **A11.5. BSL2 施設に対する一般要件**

- 1) 微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、HEPA フィルターを装備した密閉構造の設備、安全キャビネット（クラスⅡ以上）又はこれらと同等の封じ込め設備において行い、当該設備から排出される空気から当該微生物を除去する。
- 2) 感染性廃棄物の処理は、次のいずれかの方法による。なお、滅菌済みの廃棄物は焼却を外部委託することもできる。
  - ① 適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する
  - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出する恐れのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する
  - ③ 閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域内から直接焼却炉へ搬送するか、又は直接滅菌機へ搬送・滅菌し、製造所内において焼却処理する
- 3) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外の閉鎖系のタンク等において、適切な薬品消毒、加熱滅菌等の処理後に排水する。
- 4) 毒素やその廃棄物の処理は、性状に応じて適切に行なう。

#### **A11.6. BSL3 施設に対する一般要件**

- 1) 当該微生物を取扱う管理区域は、その他の区域と明確に区分される構造とする。
- 2) 管理区域内への立入りを制限するための、立入り制限の表示及び立入りの許可等の手順を定め管理すること。その他に、セキュリティ扉等による物理的な立入り制限を設けること。
- 3) 管理区域内は、密閉構造保持のため、天井、壁及び床の表面は、滑らかでひび割れがなく、かつ、塵埃の発生がなく、化学薬品及び消毒剤を使用できる材質とする。
- 4) 管理区域内の作業室は、空気の流れを制御する管理方式においては、微生物の漏出を最小限とするため内向き気流を確保する。内向き気流を監視するために、例えば差圧を設けている室間では差圧を測定し記録する。差圧のある作業室の出入り口には、エアロックを設け、室間差圧及び気流の逆転が起きないように、十分な差圧を設けること。
- 5) 病原体による汚染が生じた場合にも適切に対応することができるように消毒又は除染・滅菌のための装置又は器具を設置する。

- 6) 手洗い、流し台等の蛇口は、交叉汚染を防ぐために、自動式のもの又は肘式若しくは足踏み式のものとする。
- 7) 作業中の汚染等防止のために、管理区域内の作業スペースは十分確保する。
- 8) 空調設備（ダクト内等）は、必要に応じてガス等で除染が可能な構造とする。
- 9) 微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、HEPA フィルターを装備した安全キャビネット（クラスⅡ以上）又はこれらと同等の封じ込め設備において行い、当該設備から排出される空気は HEPA フィルターを通して直接外部へ排气する。
- 10) 管理区域内の空気については、独立した空調設備と給排气系統に HEPA フィルターを設置する。
- 11) 空調設備の故障等不測の事態が発生し停止した場合において、管理区域内の微生物が漏出しないよう物理的封じ込めが維持できる構造設備とする。
- 12) 停電等の緊急時に備え、空調設備の連続稼動のための非常電源を確保する。
- 13) 排水系には逆流防止装置を設置する。
- 14) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外の閉鎖系のタンク等において、適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に排水する。
- 15) 感染性廃棄物の処理は、次のいずれかの方法による。
  - ① 適切な薬品消毒又は加熱滅菌等の処理後に管理区域外へ搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する
  - ② 移動の途中で内容物が飛散・流出する恐れのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内の焼却施設において焼却する
  - ③ 閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域内から直接焼却炉へ搬送するか、又は直接滅菌機へ搬送・滅菌し、製造所内において焼却処理する
- 16) 職員は、感染防御具（作業服、マスク、手袋）等を着用し、適切な着脱を行う。また必要に応じて、陽圧防護服等さらに安全性の高い服を着用する。

## **A11.7. 緊急時の対策**

### **A11.7.1. 緊急時の安全対策**

当該微生物のエアロゾルの漏出、培養液の流出、微生物の曝露、火事、自然災害等の緊急時に備え、次の各項目についてあらかじめ文書化しておくこと。

- 1) 曝露された職員の救出並びに救急処置、取扱う微生物等による感染時の治療法
- 2) 汚染物の封じ込め方法
- 3) 汚染除去に関する作業手順
- 4) 緊急時の作業手順並びに連絡体制

### **A11.7.2. 特定病原体等の事故対策**

事故とは、所持する特定病原体等について紛失、盗難、所在不明、意図的な放出等が生じたことをいう。事故時に備え、次の項目についてあらかじめ文書化しておくこと。

- 1) 事故時の対応策の設定
- 2) 事故時の連絡体制
- 3) 事故時の届出手順（分類により必要）

### **A11.8. 教育訓練**

職員は、管理区域への立ち入りに際し、事前、及びその後定期的にバイオセーフティ及びバイオセキュリティに係る教育訓練を受けなければならない。

教育訓練には、以下のものが含まれる。

- 1) 取扱う微生物の性質（レベルや感染様式）
- 2) 管理区域への入退室時における手順
- 3) 管理区域内の装置、器具等の取扱い方法並びに作業手順
- 4) 微生物等の安全な取扱い方
- 5) 微生物等の保管と出納に関する記録
- 6) 感染性物質の運搬等に関する容器及び手順
- 7) 感染性廃棄物等の処理方法
- 8) 緊急時の安全対策
- 9) 特定病原体等を取扱う施設における使用、保管、管理、輸送、廃棄、届出方法

## **A12. 試験検査**

本章の内容は、原則として、無菌医薬品製造指針と同一である。エンドトキシン試験については、13.3 項を参照のこと。

### **A12.1. 不溶性微粒子**

#### **A12.1.1. 一般要件**

- 1) 洗浄後の容器及び栓，必要に応じて，無菌ろ過工程以降の製造設備の薬剤接触面又はろ過後の調製液の微粒子を適切に管理すること。
- 2) 容器及び栓と薬液の相互作用，たん白等高分子成分の凝集等によって，製造後，継続的に発生する微粒子について十分に配慮し，長期保存試験により評価すること。
- 3) 不溶性微粒子試験法は日局に準拠すること。

#### **A12.1.2. バリデーション**

不溶性微粒子試験は，適切な試験法バリデーションを実施すること。

## **A12.2. 容器完全性**

### **A12.2.1 一般要件**

- 1) 製品の容器は適切にバリデートされた方法で密閉すること。設備の運転条件などに問題があれば容器の完全性が損なわれる可能性があるため、パラメータ管理を適切に行うこと。
- 2) 容器又は栓の欠陥は完全性が失われる要因になるため、日常の管理試験又は全数検査により確認し、非無菌となるリスクの大きな製品が出荷されないように安全策を講じること。
- 3) ガラス又はプラスチックアンプルなど、熔閉した容器は全数完全性試験を実施すること。他の容器は適切な手順で完全性についてチェックすること。
- 4) 容器の完全性は、使用に至るまで保持されており、製品の無菌性が保たれていることを保証すること。
- 5) 完全性試験の方法は、容器と栓に対応して適切に定めること。

### **A12.2.2. バリデーション**

- 1) 採用した容器完全性試験については、適切な試験法バリデーションを実施すること。
- 2) 容器完全性試験を実施する際は、製品の保管温度の変動、包装、輸送の際の振動及び衝撃、空輸の際の気圧変動等を可能な限り考慮すること。そのチャレンジテストの条件の根拠を文書化すること。

## **A12.3. 外観検査**

### **A12.3.1. 一般要件**

- 1) 外観検査により容器完全性不適合の製品を取り除いて無菌性を保証する場合は、外観と容器完全性の対応関係を適切に定めた検査標準を確立すること。
- 2) 検査条件は、製品の特性を考慮し、対象に応じて最適化すること。
- 3) 異物検査の基準は日局に準拠すること。その基準である「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」を製剤の特性や異物の種類毎に定義すること。
- 4) 製造工程では全数検査を行い、「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」が混入した製品を除去すること。全数検査の後、必要に応じて目視による抜取検査を行うこと。抜取検査ではバッチサイズを考慮した統計的に意義があるサンプルサイズ（例えば、AQL 抜取方法を参考にする）で評価すること。
- 5) 検査作業手順書に検査方法を定めること。人による目視検査においては、例えば次のような条件を定める。
  - ① 検査手順，検査ピッチ，単位検査対象当たりの所要時間，休憩の間隔



② 検査台，検査ベルト，検査燈，検査用拡大鏡，検査姿勢（椅子）

③ 検査位置の照度，検査室の照度，背景の色

なお，製造工程で目視により全数検査を実施する場合，「たやすく検出される異物/明らかに検出される異物」が除去できるように製剤毎に検査精度が保証できる所要時間，照度などの条件を最適化し，規定すること．全数検査後に抜取検査，品質試験を行う場合，検査位置の照度は2000-3750lx，単位検査対象当たりの所要時間は白及び黒の背景で5秒ずつとする．これ以上の照度及び所要時間を採用することもできる．

6) 自動検査機による検査においては，例えば次のような条件を定める．

① 検査機の機種，検査速度，単位検査対象当たりの所要時間

② 開始，終了時，その他定期的な標準品サンプル等による検査機の検査能力の確認方法

③ 校正

7) 検査の判定に使用する限度見本を作成する場合，そのサンプルについて品質部門の承認を受けること．また，限度見本は経時的な劣化・変質が発生するため，有効期限の設定を行うか，定期的な品質確認を行うこと．

#### **A12.3.2. バリデーション**

1) 人による検査においては，限度見本等によって，検査員が所定の検査能力に達していることを確認すること．この検査能力の確認は視力検査とともに定期的実施すること．

2) 検査機のバリデーションにおいては，限度見本等によって，所定の検査能力，除去能力を有することを定期的に確認すること．

3) 検査工程のバリデーションに使用する異物サンプルは生産から得られた異物サンプルを使用することが望ましい．これらのサンプルは品質部門の承認を得ること．

No.	章	節	項	付番等	質問	回答
1	1				再生医療等製品のロットの定義について、明確な基準又は参照すべき事項があるか。	平成26年8月12日付薬食発0812第11号の第2章に定める「ロット」と同じ定義となる。
2	1				製品品質と細胞品質という用語があるが、「細胞品質」とは何を意味しているのか。	製品の有効性及び安全性に影響を与える可能性のある、細胞の重要特性を示す。
3	2				本指針は、治験段階の再生医療等製品に適用されるのか。	本指針における要求事項は治験段階の再生医療等製品に適用されるものではないが、無菌性確保の観点から共通する基本的な考え方については参考とすることが可能である。
4	3	5			工程資材に培地などの保管容器も含まれるか。	含まれる。
5	3	19			「滅菌された容器等」とは、細胞や培養液が直接接触する表面を指すのか。	滅菌された容器等とは、狭義には細胞加工に係る無菌操作において、細胞や培養液と直接的又は間接的に接触する部分を指す。なお、間接的とは直接的に接触する表面が一時的に触れる表面などを指す。一方、広義には容器等の無菌操作等区域導入において、無菌操作への影響を考慮し、容器等の外装内部を含む、容器等の全体が滅菌された状態であることを指す。
6	4	1	3		作業所の衛生管理において「メンテナンスやトラブル等の非定常的な負荷に対しても、適切に清浄度を回復できること。」とあるが、これはメンテナンス作業及びトラブル対応作業完了後の初期化作業を経ての清浄度回復と理解してよいか。	その通りである。
7	4	2		2)	無菌操作要件において、本項においては、除染や消毒、また本文の参照項となる11章においては、装置の滅菌や工程資材の拭き入れによる適切な消毒などの記述がある。消毒・除染・滅菌はそれぞれ、結果として得られる清浄度が違っていると認識しており、同一の無菌操作等区域での無菌操作における微生物管理の一貫性についてどのように考えるべきか。	消毒又は除染・滅菌の記載事項は、製造者が清浄度を維持するための手法に対する限定ではなく、採った手法に対する適切なデータと評価を行うことで品質リスクマネジメントに基づき、製品品質の管理を推進すべきである。

8	4	3			微生物迅速測定法の採用を検討する理由は何か。	再生医療等製品の工程管理においては、微生物汚染の迅速な検出を行うことで、工程内エラーの早期検出や、次工程以降への汚染拡散防止といった、品質保証レベルを向上できる可能性があると考えます。そのため、微生物学的な品質を迅速に把握できる手段について検討を行うことが望ましいため。
9	5	1		1)	無菌操作等区域の定義に関して、製造工程を通じて一貫して閉鎖式容器が利用され、無菌的な接続が可能な場合など、直接的に外部環境へ開放されることがない場合は無菌操作等区域を設定しなくてもよいのか。	無菌操作を行わない場合は無菌操作等区域を設定する必要はない。なお、無菌的な接続は、操作環境が明確であり、無菌性を維持できることが評価されていること。
10	5	1		2)	「役割」とはどのような意味か。	役割とは、区域環境の下で実施される作業/工程に対して、品質維持に貢献すると期待されている具体的な効果を示している。
11	5	1	1	1)	無菌操作等区域における、気流がある場合の但し書きがあるが、無菌操作等区域において、気流の無い場合は想定できないのではないのか。	製品を環境に開放する場合には一方向気流の確保が必要であるが、製造工程において、製品を環境に開放しない(例えば樹脂バッグを用いた操作など)が、無菌操作等区域として定義する必要性がある場合のケースもありうると想定した。
12	5	1	1	2)	「構造設備のバリア性能に影響を与える外乱」とは、例えばどのようなものか。	安全キャビネットを使用した場合に、作業者の手や原材料の出し入れ等、内部環境への介入により気流の乱れや一時的なパーティクルの上昇が生じることが懸念される。これらの内部環境に影響を与えるものを指す。
13	5	1	1	2)	「非作業時の状態に回復するための条件」とあるが、無菌操作等区域の清浄度レベルはグレードAであり、作業時と非作業時の基準に差がない。例えばどのような状況を想定しているものか。	開放を伴わない作業とは支援作業を含んでおり、本項では安全キャビネットにおけるチェンジオーバー(作業終了後の片付け及び清浄化)やRABS形態における一時的な復旧作業を示している。
14	5	1	1	2)	作業室内に設置されたインキュベーター内や冷蔵庫等に製品等が存在しても、作業者が入室していない場合は、非作業時と定義して差し支えないか。	差し支えない。ただし再生医療等製品ごとの特性を踏まえて清浄度に対する影響を適切に評価したうえで、非作業時の負荷条件をあらかじめ定義しておくこと。

15	5	1	1	2)	「開放操作におけるリスクアセスメントにおいて、清浄度が管理基準を満たすことを評価すること」とは、無菌操作等区域が管理基準を満たすことで評価してよいか。	無菌操作等区域のバリア性能は、ワーストケースを検証することが前提条件となる。作業内容によりバリア性能に影響が生じる可能性があることから、作業時の環境基準の評価では、内部操作の状態と共に周囲環境のワーストケースの評価も検討すること。
16	5	1	2	2)	「製品への汚染を直接的に防止する構造設備のバリア形態」とは、無菌操作等区域に係る構造設備を指しているとの理解でよいか。	その通りである。
17	5	1	2	2)	開放式の構造設備は、アイソレータシステムの構造設備に劣るのか。	本指針において、開放式の設備がアイソレータシステムの設備に劣ることを指すものではない。構造設備の方式(バリア形態)は、これを用いて製造する製品の工程や特性をふまえ、適切に選択すること。また、どちらにおいても、採用したバリア形態に見合ったバリア性能を有する事の確認や適切な運用、及び維持管理が求められる。
18	5	1	2	3)	「当該区域内にて処理された対象物に伴い混入する恐れのある異物が確実に除去できない場合は、グレードC以上の管理基準とすること。」あるが、グレードC以上とする根拠は何か。	清浄度管理区域においては、管理基準値の下限值としてグレードC、もしくはグレードDを設定することが可能である。仮にグレードDと設定した場合には、作業時の基準基準が定められていない為、質問の例のような場合には、作業中におけるリスク(この場合は、異物となりうる微粒子数)を管理するという意味において、十分ではないと考えられる為、原則として、グレードC以上を求めるものである。
19	5	1	2	4)	ここでいう調製工程とは何の調製を指しているのか。また、なぜグレードC以上の環境が望ましいのか。	その後に滅菌処理される培地や試薬等の調製工程等を指している。調製時の微生物等の混入をできる限り防ぐことにより、滅菌処理だけでは除去できない微生物等由来の毒性等の影響を可能な限り排除するため。従って、バイオーバーデンや、調製作業の内容及び時間等によりそのリスクを評価し、適切に設定すること。
20	5	2			原料(及び工程資材)の保管設備に対する構造要件はないと考えてよいか。	本ガイドラインでは無菌操作に関わる要件を主体にとりまとめられており、保管設備に係る要件は記載されていない。製品品質への影響を考慮し、適切に区域及び清浄度レベルを設定することでよい。

21	5	2	1	1)	無菌操作等区域と清浄度管理区域に適切な差圧を設け、差圧が維持されていることを監視とあるが、適切な空間差圧値を示してもらいたい。	適切な値は、5.2.2.5)を参照し、原則として、製造工程により製造業者がリスクマネジメントを実施し、その結果で決定すべきである。
22	5	2	1	5)	時間差を設けることで交錯を少なくすることも許容されるか。	許容されると考える。なお、混同を防止するための識別管理と交叉汚染防止対策は、独立動線が確実に設定されない限りいずれの場合も徹底する必要がある。
23	5	2	1	12)	本要件は、何を目的に無菌操作等区域外から観察できるようにすることを求めているのか。 無菌操作法にかかる作業を、常時、ダブルチェックする必要があるという理解でよいのか。	無菌操作の状態を管理及び監視することを目的としている。管理及び監視の頻度を含む要請はQMSの観点から決定されることであり、本ガイドラインはその要請にこたえるために最低限必要な機能を要求している。 観察するために必要な機能とは、たとえば安全キャビネットの全面シャッターがガラスであり、無菌操作が作業者の死角とならない広さを有していることである。
24	5	2	1	14)	清浄管理区域に消火栓を設置しても差し支えないか。	法令の要求により必要な場合は通常時に清浄度等に影響を与えないように適切な処置を行うこと。
25	5	2	1	15)	各作業室内での作業に悪影響を及ぼさないことを確認したうえで適切な通路に当たる動線範囲を当該作業室内に設定することは許容されるのか。	作業のために通路にあたる動線範囲を設定することは可能だが、作業と直接関係のない職員の日常的な通路としては許容されない。
26	5	2	1	18)	排水口からの汚染を防止する必要な構造とは、排水トラップの設置や、非常用の排水口では適切にシールすることで差し支えないか。	差し支えない。但し、適切なシール方法の妥当性に対する評価は必要である。
27	5	2	1	18)	トラップそのものが逆流防止装置にあたるかと考えてよいのか。	トラップとしての機能評価のみでは、室圧の変動や乾燥等により、逆流防止機能に不備が生じる可能性が否定できない場合も考えられる。トラップとしての機能評価とは別に、逆流防止の機能が継続的にするか否かも、適切に評価すべきである。
28	5	2	1	20)	GCTP省令では、「湿度については、その維持管理が必要である場合に限り」と記載されている。湿度管理は必須か、それとも必要に応じて管理すればよいのか。	湿度は、品質リスクマネジメントに基づいて、管理が必要な場合は、適切に管理すること。

29	5	2	1	23)	「清浄度管理区域と清浄度管理区域に隣接する区域とはエアロックにより分離すること。」とあるが、エアロックの設置が必須条件なのか。室圧管理や換気方向の管理は適用できないのか。	エアロックの設置が望ましいが、万が一両方の扉が同時に開くというヒューマンエラー（ワーストケース）を想定した場合に、清浄度レベルが確保できるならよい
30	5	2	1	24)	清浄度を規定するには積極的な管理が必要と考える。本要件はパスボックスに換気機能を要求しているのか。	製造者が、使用目的に応じて、リスクマネジメントにより決定し、想定されるワーストケースの場合においても清浄度レベルが確保できるように、適切に運用できることで良い。
31	5	2	1	29)	ここでいう交叉汚染とは、人由来の汚染源が原料等に対する汚染と理解してよいか。	交叉汚染とは、製品間の汚染を指す。人に付着した異なる製品の成分が、原料等や工程資材に混入することの防止を要求している。
32	5	2	2	4)	相対湿度は管理基準を設定した場合の要求と考えて差し支えないか。	差し支えない。
33	5	2	2	9)	適切な気流の確認は作業前に必要か。	製造者が、使用目的に応じて、リスクマネジメントを実施し、適切に確認できるようにすることができていれば、必ずしも必要はない。
34	5	2	2	11)	検査を行う間隔の設定方法について例示されたい。	製造作業の頻度やリスク等、再生医療等製品の特性を踏まえて設定される。例えば、製造作業が限定的な場合は、当該作業の前後に、作業が多い場合は一定の件数や時間間隔で測定するなどが考えられる。
35	5	3	1	3)	原材料の外装が更新可能な仕様となっていない場合には、清拭による消毒によって物品を無菌操作等区域に搬入することが考えられる。清拭による「実質的に無菌的な状態」とはどのような状態か。	実質的に無菌的な状態とは、無菌操作が可能な環境を維持できる状態を指す。清拭により対応が困難な部位（器具の隙間など）は、無菌操作等区域内の環境基準に影響がないことを確認するとともに、無菌操作において汚染するリスクがないように無菌操作等区域内での取り扱い方法をあらかじめ制限すること。

36	5	4	1	4)	第十七改正日本薬局方参考情報にある, ISO14644-1のサンプリングポイントはクリーンルームの微粒子清浄度レベルを確認することをベースにしたものと理解しており, 運用中のポイント数設定の変更は可能か.	製造運転中において, 環境モニタリングの運用時における製造工程のリスクマネジメントを行い, 微粒子, 微生物のモニタリングポイントの増減は可能である. 但し, 構造設備の改変やメンテナンスなどによりモニタリングポイント数を減らした後に製造環境の変動が考えられる場合は, 初期のポイント数により, 環境が設計された通りであることを確認する必要がある.
37	5	4	1	6)	作業時と非作業時, 製造作業と非製造作業の違いは何か.	作業時と非作業時については, 従来の医薬品製造における定義と同義であり, 詳細は適切な規制文書を参照されたい. 一方, 製造作業と非製造作業に関し, 再生医療等製品の製造工程には, 例として, 以下のような作業の発生が考えられる. 1. 製造室内のインキュベータにおける細胞培養 2. 同じ構造設備にて, 異なるドナー由来の自家製品を取り扱う為に, 同日中に複数回発生する品目切替の為に清浄化作業 仮に, 1. は「製造作業」, 2. は「非製造作業」とであると定義した場合, 1. の実施期間内において, 2. の作業の実施が発生する可能性も有り得る. この場合, 1. の「製造作業」に対し, 2. の「非製造作業」が影響することがないように, その作業のリスクを評価し, 手順を定めることが必要であると考えられる. 何を「製造作業」, 或いは「非製造作業」と区分するかは, 取り扱う製品の特性, 工程, 及び作業の目的により異なるが, これらと上述の作業時, 非作業時の定義との関係性や, 各作業のリスクを鑑みた環境管理の方針については, 各製造所にて適切に定めることが求められる.
38	5	4	1	7)	③落下菌の測定は, 90mmのプレート以外では可能であるか.	90 mmのプレートを置けない場所がある等の場合は, それ相当のプレートを用いてデータを担保することで, 代用することは差支えないと考える.

39	5	4	1	8)	① グレードA～Cの作業時における基準値からの逸脱が発生し場合には当該エリアで使用している原料等や製品はそれぞれどのように取り扱う必要があるか。	基準値からの逸脱が発生した場合、リスク評価(逸脱発生箇所、逸脱の度合い、逸脱発生頻度、その後の無菌試験等の品質評価)により総合的に判断し、品質に影響を及ぼさないと判断できる場合には、必ずしも使用を否定するものではない。 特に、採取された細胞又は組織には、微生物汚染や感染リスクを否定できないケースが存在する。原材料の特性と工程の段階に応じて外因性と内在性を考慮し、開発時の知識及び製造開始後の実績に基づいた判断により、予め逸脱に対する手順を決めておくこと。
40	5	4	2	4)	製品及び製品に直接接触する工程資材に直接吹き込むガスという記述において、培養装置へ吹き込むガス等は含まれるか。	基本は含まれるが、培養装置を設置する製造環境と培養装置内での製品形態によっては、リスクアセスメントにより、異なる条件が採用される場合も考えられる。
41	6	1		1)	培養装置とは何を意図するか	培養用のインキュベータ及びバイオリアクターなどを指し示す。
42	6	1		7)	職員の負担を軽減する構造設備及び機器の配置としてはどのようなものがあるか例示されたい。	例えば、清掃・消毒作業等が無理な体勢がなくても容易に実施可能であることや、十分なスペースを確保して作業に支障が生じないようにすることが望ましい。また、天井高を可能な限り確保することや、固定窓を設置することで、閉塞的な空間の緩和につながることもある。
43	6	1		8)	無菌操作が短時間で出来るよう設備を設計するとは具体的にどのようなものか、またどのようなことに配慮すればよいのか。	無菌操作等区域内においても製品が開放されている場合は、暴露時間が最小となるよう設備、機器の選定や搬送動線を考慮することが望ましい。
44	6	1		10)	清浄化並びに消毒または除染・滅菌ができる構造・材質とあるが、品目切り替えに必ず消毒又は除染・滅菌が要求されるものか。	品目切り替えで必ずしも除染や消毒が要求されるわけではなく、次工程で取り扱う製品の品質への影響が生じないように、製造工程のリスクマネジメントに応じて適切に取るべき処置を決めるべきである。
45	6	2		6)	影響の科学的評価とは、具体的な事例をあげられたい。	ユーティリティから供給される、用水や各種ガスの微生物汚染を継続的に調査し、定期的な滅菌・消毒等の前後で比較することで科学的なデータとして評価できることが想定される。具体的には、リスクアセスメントを実施し、製品への無菌性に関する影響を考慮し、実施内容と頻度を決定する。



46	6	3	3)	ユーティリティの清浄化及び乾燥と、必要な場合において消毒又は除染・滅菌とあるが、供給する設備への清浄化と、消毒又は除染・滅菌はどのようなケースが想定されるのか事例を示されたい。	例えば、ユーティリティに付属しているろ過装置のフィルタのについて清浄化(清掃、洗浄等)を行い、必要に応じて滅菌を追加実施することや、用時に供給接続部へ消毒を実施することなどが想定される。
47	8	1	4)	推奨される認定制度における実技確認としてプロセスシミュレーションテスト結果を採用することは可能か。	職員の認定制度における実技確認の1つとして、プロセスシミュレーションテストの結果を利用することは可能である。 ただし、プロセスシミュレーションテストの目的は、標準化された当該プロセスに影響を与えるすべての要因を総合的に評価するものである。この為、参加する各職員の基本的な無菌操作技術はその必要要件を満たしていること、また、経験が浅い職員がこれに従事する場合には、より上級の職員の監督下でこれに従事することが望ましい。
48	8	1	5)	入室資格を得ていない者の当該区域への入室においては、入室資格を持つ職員がどのようなケースにおいても付き添いが必要か。	一般的に製造中で機器故障などのやむえない場合であり、製造中ではあるが、非作業時の場合などを想定している。 製造休止中であり、構造設備の定期メンテナンス時などは必須ではない。ただし製造休止中であっても、資格なきものが入室することを監督者又は入室資格を持つ職員が認識していなければならない。
49	8	3	3)	無菌衣の付着菌試験において、なぜ、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域のみを記載してあるのか。	無菌操作等区域は構造設備としての安全キャビネットやインソレータ等は無菌操作を実施する区域と定義される。従ってそのバックグラウンドとなる清浄度管理区域からの退出時としている。
50	9	1	5)	原則として再着用を行わないとあるが、無菌操作等区域のバリア性能や、無菌操作等区域のバックグラウンドとして規定する清浄度管理区域の基準によるのではないか。	記述は原則であり、堅牢なバリア性能を有する構造設備を用いること、製品の品質が確保されていること等の観点より、製造者のリスクマネジメントの結果により再着用を行うことを否定しない。

51	10	1		2)	要求される無菌性の保証は、メーカー基準による保証レベルでも許容されるか。	原材等及び工程資材に要求される無菌性保証及び確保のレベルは、それを受け入れる製造所が、製造工程での使用量や使用方法に基づいて、適切に設定するものである。メーカーの保証が製造所の要求を満たすことを確認できれば、メーカーの規格及び試験結果を受け入れることでよい。その場合、製造所は、原則として、サプライヤーオーディット等の手法を用いて、メーカーの管理内容の適切性をあらかじめ評価することが必要と考える。
52	10	1		2)	「原則として、無菌性の保証及び確保が必要である」の例外の規定は何を想定しているのか。	例えば、製品の特性上、受け入れ時に無菌性を保証することができない原料等の施設への搬入が生じる場合には、目的に応じたリスクアセスメントにより、適切な管理が実施できるならば、例外が考慮される可能性があると考ええる。
53	10	3		2)	②の要求事項はどのレベルまで求めるべきか。培地や試薬等については各メーカーにバイオバーデンに係る資料の提出まで要求すべきか。	バイオバーデンに係る内容は、可能な限り、各メーカーの無菌性保証に係る滅菌、試験検査等の方法等の特性について確認し、それらを使用する工程のリスクに照らして適切かどうか製造者が評価する必要についての一例を示したものであり、必ずしも一律に求めているものではない。
54	10	3		4)	全ての原料等においてエンドトキシンの管理が必要か。管理ができない原料等はどのように取り扱えばよいか。	原則必要であるが、自主的にエンドトキシンの評価が困難である場合には、製造元の試験成績書、実地監査の結果、その他購入する原料等のグレード(医薬品グレード)等を確認することにより管理を行う。製造における使用量や使用方法により、エンドトキシンが残留していた場合のリスク評価を行い原料等の使用可否を判断する。
55	10	6		1)	要求される「滅菌保証レベル」とは、いわゆる滅菌バリデーションと同じレベルで要求されるのか。	バリデーションの実施内容や滅菌後の無菌保証レベル等については、対象となる原料等及び工程資材が製品の無菌性へ与える影響の大きさに応じて製造者で決定することでよい。

56	10	6		2)	製造業者から滅菌保証レベルが確保されていることを示すデータを入手とあるが、バリデーションを要求するのか、また滅菌保証レベルとはどのようなものか。	原料等の無菌性が製品品質に及ぼすリスクに応じて、バリデーションの結果を確認すること。定期的なサプライヤーへの査察を行うことは望ましい。また無菌性保証レベルと同義である。
57	10	6		2)	「適切な滅菌保証レベルが維持されていることを確認すること」とあるが、監査等により、サプライヤーの滅菌(ろ過滅菌を含む)のバリデーションの内容を確認する認識でよいか。 また、エンドトキシン量の管理についても同様にサプライヤーの測定方法を確認し、その測定結果を用いてもよいか。	よい。エンドトキシン量の管理についても、サプライヤーの測定結果を使用する場合には、監査等によりサプライヤーの品質管理方法が適切であることを確認すること。
58	11	5		1)	製造工程の途中での一時的保管とは具体的にどのようなケースが想定されるのか。	中間製品の凍結など、最終製品となるまでの工程の間で、一時的に保管することを想定する。
59	11	5		1)	製品の保存可能期間が短く、無菌性の評価が完了する前に使用しなければならない製品についての対応についてはどのようにすればよいか。	本項は、工程の途中において、一定期間の保管が必要な場合の措置としての記載であり、対象は原料及び中間体に限定される。したがって、質問の事例は、これに該当しない
60	12	2	2	1)	「全ての工程」のうち、作業内容や汚染リスクが同等と考えられるものについてはグループ化して実施することでも差し支えないか。	差し支えない。ただしグループ化の基準や繰り返し回数、実施頻度等についてあらかじめ明確としたうえで、実測データや技術的な考察等からその適切性について評価しておくこと。
61	12	2	2	2)	軽微な作業手順の変更でも、その都度プロセスシミュレーションをやり直す必要があるのか。	変更内容が無菌操作への影響を検討し、汚染リスクへの影響が無く、「実用的で最大量」を越えないと判断される場合には、追加実施が不要として差し支えない。定期時の実施でよい。

62	12	2	2	5)	プロセスシミュレーションに未参加の職員でも、上級職員の監視指導下であれば無菌操作を実施してもよいか。	無菌操作が適切に実施できる体制が確保され、その中で、「無菌操作に関する教育訓練が重要」とあるように、教育訓練によるスキル取得の認定が重要と考える。スキル取得の認定に加えて、技能の確認として、プロセスシミュレーションに少なくとも年1回の頻度で参加に相当する無菌操作のスキルを認定できるならば、上級職員の監視及び指導下での実施の許容は想定できると考える。
63	12	2	2	5)	プロセスシミュレーションテストを職員の要員認定の一環として実施することを妨げないと考えて差し支えないか。	差し支えない。ただし、その頻度及びサンプル量ともに限られている場合も考えられ、プロセスシミュレーションテストによる検出力は必ずしも高くないため、本文に記載のとおり、スキル取得の認定等を含めた体系的な教育訓練体制が重要であることに留意する必要がある。
64	12	2	2	5)	スキル認定を受けた作業者は、従事する可能性のある無菌操作工程全てについて年1回プロセスシミュレーションを実施する必要があるのか。	無菌性確保に関する技能維持が教育訓練管理において、適切に実施・評価されている場合には、その実績を踏まえた運用を採用することは可能である。

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>(趣旨) 第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。）第十四条第二項第四号（第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>	<p>(趣旨) 第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。）第十四条第二項第四号（第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>	<p>1. 第1条(趣旨)関係 (1) 医薬品・医薬部外品GMP省令が、法第14条第2条第4号(第19条の2第5項において準用する場合を含む。)に規定する製造所における製造管理又は品質管理の方法の基準として定められたものであることを明示したものであること。</p>	<p>1. 第1条(趣旨)関係 (1) 医薬品・医薬部外品GMP省令が、法第14条第2項第4号(第19条の2第5項において準用する場合を含む。)に規定する製造所における製造管理又は品質管理の方法の基準として定められたものであることを明示したものであること。</p>
<p>(定義) 第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいう。 2 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。 3 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。 4 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。 5 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。 6 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原料の秤量作業を行う場所、薬剤の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。 7 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行う場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。 8 この省令で「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品（人の血液及び人の血液から製造される成分から構成される医薬品を除く。）をいう。 9 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第百四号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。 10 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p>	<p>(定義) 第二条 この省令で「<b>医薬品品質システム</b>」とは、<b>品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。</b>  <b>2 この省令で「上級経営陣」とは、製造所に対して、資源を配分する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人（々）。</b>  <b>3 この省令で「品質リスクマネジメント」とは、医薬品又は医薬部外品の製造管理及び品質管理並びに医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。</b>  <b>4 この省令で「保存品」とは、市場にある製品との同一性を確認するための検体で、市場への出荷の可否の決定に供される製品のロットから採取したものをいう。</b>  <b>5 この省令で「参考品」とは、市場に出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用の検体のことをいう。</b>  <b>6 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。</b>  <b>7 この省令で「安定性モニタリング」とは、製造した製品が定められた保管条件下で、有効期間、使用の期限（以下、単に「有効期間」という。）又はリテスト期間にわたり、測定項目が規格内に留まること及び留まり続けることを、継続的プログラムに従って監視することをいう。</b>  <b>8 この省令で「品質」とは、製品、システム又は工程に係る本質的性質の組合せが要求事項を満たす程度をいう。</b>  <b>9 この省令で「是正措置」とは、検知された不適合又は他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する措置をいう。</b>  <b>10 この省令で「予防措置」とは、起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。</b>  11 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工</p>	<p>2. 第2条(定義)関係 (1) 「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいうこと。原薬に係る製品の製造所における中間製品とは「中間体」を意味するものであること。 (2) 「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいうこと。この定義中、「被包」とは包装材料を意味するものであって梱包材料は含まないものであり、「表示物」とはラベル及び添付文書をいうものであること。ロットを構成しない血液製剤でいう「容器」とは、採血から製品にいたる工程において血液が直接に接する容器（採血管、連結管及び採血針等を含む。）及び器具器材をも含むものであること。 (3) 「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料の一群をいうこと。この定義中、「原料」とは医薬品の製造に用いられる物（資材、中間製品を除く。製品に含有されないものを含む。）を意味するものであること。 (4) 「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいうこと。 (5) 「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいうこと。 (6) 「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原料の秤量作業を行う場所、薬剤の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいうこと。 (7) 「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行う場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいうこと。 (8) 「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品（人の血液及び人の血液から製造される成分から構成される医薬品を除く。）をいうこと。 (9) 「ドナー」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成9年法律第104号）第6条第2項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいうこと。 (10) 「ドナー動物」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいうこと。 (11) このほか、この省令等における用語は次による</p>	<p>2. 第2条(定義)関係  <b>(1)「医薬品品質システム」とは、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)医薬品品質システムに関するガイドライン（以下、「ICH Q10」という。）の「医薬品品質システム」に相当するものであり、品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。</b>  <b>(2)「上級経営陣」とは、ICH Q10の「上級経営陣」に相当するものであり、製造所に対して、資源を配分する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人（々）をいうこと。</b>  (3) 「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいうこと。原薬に係る製品の製造所における中間製品とは「中間体」を意味するものであること。 (4) 「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいうこと。この定義中、「被包」とは包装材料を意味するものであって梱包材料は含まないものであり、「表示物」とはラベル及び添付文書をいうものであること。ロットを構成しない血液製剤でいう「容器」とは、採血から製品にいたる工程において血液が直接に接する容器（採血管、連結管及び採血針等を含む。）及び器具器材をも含むものであること。 (5) 「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料の一群をいうこと。この定義中、「原料」とは医薬品の製造に用いられる物（資材、中間製品を除く。製品に含有されないものを含む。）を意味するものであること。 (6) 「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいうこと。 (7) 「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいうこと。 (8) 「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原料の秤量作業を行う場所、薬剤の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいうこと。 (9) 「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行う場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいうこと。 (10) 「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品（人の血液及び人の血液から製造される成分</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
	<p>程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>12 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>13 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。</p> <p>14 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。</p> <p>15 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。</p> <p>16 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原料の秤量作業を行う場所、薬剤の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。</p> <p>17 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行う場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。</p> <p>18 この省令で「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品（人の血液及び人の血液から製造される成分から構成される医薬品を除く。）をいう。</p> <p>19 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第百四号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。</p> <p>20 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p>	<p>こと。</p> <p>ア。「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて計器の表す値と真の値との関係を求めることをいうものであること。</p> <p>イ。「ロットを構成しない血液製剤」とは、人の血液を用いて製造される製剤であって、人全血液、ヘパリン加新鮮血液、人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液、白血球除去人赤血球浮遊液、合成血、解凍人赤血球濃厚液、解凍人赤血球浮遊液、新鮮凍結人血漿しょう、人血小板濃厚液、新鮮液状血漿しょう、乾燥人血液凝固第Ⅷ因子、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体（原血漿しょうが3人分以下からなるもの）及び分画用プラズマ等をいうものであること。</p>	<p>から構成される医薬品を除く。）をいうこと。</p> <p>(11)「ドナー」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第104号）第6条第2項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいうこと。</p> <p>(12)「ドナー動物」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいうこと。</p> <p>(13)このほか、この省令等における用語は次によること。</p> <p>ア。「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて計器の表す値と真の値との関係を求めることをいうものであること。</p> <p>イ。「ロットを構成しない血液製剤」とは、人の血液を用いて製造される製剤であって、人全血液、ヘパリン加新鮮血液、人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液、白血球除去人赤血球浮遊液、合成血、解凍人赤血球濃厚液、解凍人赤血球浮遊液、新鮮凍結人血漿しょう、人血小板濃厚液、新鮮液状血漿しょう、乾燥人血液凝固第Ⅷ因子、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体（原血漿しょうが3人分以下からなるもの）及び分画用プラズマ等をいうものであること。</p>
<p>(適用の範囲) 第三条 &lt;略&gt;</p>	<p>(適用の範囲) 第三条 &lt;略&gt;</p>	<p>3. 第3条(適用の範囲)関係 (1) GMP省令適用医薬品又はGMP省令適用医薬部外品の製造販売承認の要件として、製造販売業者及び選任製造販売業者は、製造業者等に、製造所における製造管理及び品質管理をこの省令の規定に基づき行わせなければならないものであること。 (2) GMP省令適用医薬品又はGMP省令適用医薬部外品に係る製品の製造業者等は、この省令の規定に基づき、施行規則第96条に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならないものであること。 (3) 法第80条第1項の輸出用のGMP省令適用医薬品又はGMP省令適用医薬部外品に係る製品の製造業者は、この省令の規定に基づき、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならないものであること。</p>	<p>3. 第3条(適用の範囲)関係 (1) GMP省令適用医薬品又はGMP省令適用医薬部外品の製造販売承認の要件として、製造販売業者及び選任製造販売業者は、製造業者等に、製造所における製造管理及び品質管理をこの省令の規定に基づき行わせなければならないものであること。 (2) GMP省令適用医薬品又はGMP省令適用医薬部外品に係る製品の製造業者等は、この省令の規定に基づき、施行規則第96条に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならないものであること。 (3) 法第80条第1項の輸出用のGMP省令適用医薬品又はGMP省令適用医薬部外品に係る製品の製造業者は、この省令の規定に基づき、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならないものであること。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
新設	<p>(上級経営陣の責任)</p> <p>第四条  上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>一 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。</p> <p>二 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。</p> <p>三 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。</p> <p>四 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的を実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。</p> <p>五 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。</p>	新設	<p>4. 第4条 (上級経営陣の責任) 関係</p> <p>(1) 製造業者等の上級経営陣は、医薬品等を使用する患者を保護するという使命の認識のもと、自らの責任において医薬品品質システムを適切に確立し、実施する必要がある。</p> <p>(2) 医薬品品質システムは製造所ごとに独立したシステムとしてもよいし、複数の製造所又は製造販売業者を含めた会社全体を一つのシステムとして確立してもよい。なお、その適用範囲を明確にしておくこと。</p> <p>(3) 第1号の「品質方針」とは、医薬品品質システムの「2.2 品質方針」に相当するものであり、次の通りであること。なお、品質方針は、原則として医薬品品質システムの適用範囲ごとに1つ定めること。  ア. 企業の品質に関する全体的な意図及び方向を示すものであること。  イ. 適用される規制要件に適合することを求めるものであること。  ウ. 医薬品品質システムの継続的改善を促進するものであること。</p> <p>(4) 品質方針は医薬品品質システムの適用を受ける全ての部門の人員に伝達され、理解されなければならない。また、その有効性については定期的にレビューされなければならない。</p> <p>(5) 第1号の「医薬品品質システムの要素」とは、医薬品品質システムの「3.2 医薬品品質システムの要素」に相当するものであり、次に示すものであること。  ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム  イ. 是正措置及び予防措置 (CAPA) システム  ウ. 変更マネジメントシステム  エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー</p> <p>(6) 第1号の「文書化」とは、医薬品品質システムの「1.8 品質マニュアル」に相当する文書を作成することが求められているものであること。</p> <p>(7) 第2号の「品質目標」とは、医薬品品質システムの「2.3 品質計画」中の品質目標に相当するものであり、上級経営陣が品質方針を実施するため必要とされる事項を規定し、組織内に伝達されることを確実にするものであること。</p> <p>(8) 第3号は、品質目標を達成するため、製造所に対して適切な資源並びに従業員に対して適切な訓練を提供することを求めるものであること。なお、企業の規模に応じて、上級経営陣の元で管理業務を行う経営陣が行うことでもよい。</p> <p>(9) 第4号の「マネジメントレビュー」とは、医薬品品質システムの「2.6 マネジメントレビュー」に相当するものであり、上級経営陣及び経営陣が、製品品質や製造・品質関連業務が適切に管理されていること、及び医薬品品質システムが有効に機能していることを定期的に評価することである。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>(10) 企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。企業の規模に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することもよい。</p> <p>(11) 複数の製造所を一つの医薬品品質システムで管理する場合には、上級経営陣が各製造所を対象として一括してマネジメントレビューを実施することでもよいが、その場合、<u>全ての製造所を対象とし、レビューされない製造所がないよう留意すること。</u></p> <p>(12) マネジメントレビューの結果に基づき、製造所ごとに品質目標を定めること。</p> <p>(13) 第5号の「情報伝達」とは、医薬品品質システムの「2.5 内部の情報伝達」に相当するものであり、上級経営陣は、医薬品品質システムが有効に機能するために、組織内に適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立し、製品品質及び医薬品品質システムの問題について、適切かつ適時に情報交換が行われることを担保すること。</p>
新設	<p>(品質リスクマネジメント)</p> <p>第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。</p>	<p>第1 品質リスクマネジメントの活用について</p> <p>品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。</p>	<p>5. 第5条 (品質リスクマネジメント) 関係</p> <p>(1) 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。また、製品の品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結するようにすること。</p> <p>(2) 製造業者等は ICHQ9 品質リスクマネジメントガイドライン等の手法により、それが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。</p> <p>(3) 品質リスクマネジメントの結果、適切な資源及び訓練を提供する必要がある場合は、上級経営陣が適切に行なうことを求めるものである。</p>
新設	<p>(製造販売業者との取決め)</p> <p>第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を取り決め、これを第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載しなければならない。</p> <p>一 製造所における製造・品質関連業務の範囲並びに当該業務に関する手順</p> <p>二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的情報</p> <p>三 当該製造・品質関連業務が適正かつ円滑な製造手順等の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認</p> <p>四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法</p>	新設	<p>6. 第6条 (製造販売業者との取決め) 関係</p> <p>(1) 製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施及び製造販売承認事項の遵守のために、製造販売業者との取決めについて規定したものであること。</p> <p>(2) 取決めの方法については、契約書本体で取決め内容を明らかにする形式の他、取決め内容が外部に明らかとなる形式で定めることとしてもよいこと。</p> <p>(3) 製造業者等と製造販売業者が同一法人である場合には、当該法人としての管理規定において、製造業者等、製造販売業者としての関係が適切に規定されていればよいこと。</p> <p>(4) 取決めは、製造販売業者と製造業者の二者間において個々に行うことを基本とするが、製造業者間において取り決められている内容に製造販売業者を含む三者により取決めを行うことでもよいこと。</p>



現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
	<p>五 製造・品質関連業務についての変更が当該製品の品質又は製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対する事前連絡の方法及び責任者</p> <p>六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者</p> <p>イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報</p> <p>ロ その他当該製品の品質等に関する情報</p> <p>七 その他必要な事項</p>		<p>(5) 取決めは、製造販売業者と製造業者等が二者間において個々に行なうことを基本とするが、原薬等登録原簿（以下、「MF」という。）が当該承認に引用されている外国製造業者の場合、当該外国製造業者と本邦内において当該登録等に係る事務を行う者（以下「原薬等国内管理人」という。）において取り決められている内容に、製造販売業者を含む三者により取決めを行うことでもよいこと。</p> <p>(6) 「第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載」とは、単に取決め事項を記載した契約書等を保管するのではなく、第1号から第7号までの取決め事項の、手順書、製品標準書又は同等の文書への記載を通じ、製造・品質関連業務に適切に反映される必要があること。</p> <p>(7) 第1号の「製造所における製造・品質管理関連業務の範囲」には、製造販売承認書及びMFに記載されている、当該製造所に係る記載内容を含むものであること。</p> <p>(8) 第2号の「技術的情報」とは、当該製造所において第1号の製造・品質関連業務を適切かつ円滑に実施するために必要な情報をいうものであり、技術移転に関する文書等により入手し、適切に手順書、製品標準書又は同等の文書等への反映や技術移転に関する文書の保管等を通じ、製造・品質関連業務に適切に反映される必要があること。</p> <p>(9) 第3号の「定期的な確認」とは、GMP省令に基づき、製造開始前の確認及びその後の定期的な確認をいうこと。</p> <p>(10) 第4号の「運搬及び受渡し時における品質管理の方法」とは、その条件、輸送形態及びそれらの表示の確認等、受渡し時における外装の汚染及び破損の有無の確認等が含まれること。また、温度管理の必要な製品については輸送・保管時の温度記録の確認等が含まれること。</p> <p>(11) 第5号は、第二十一条第一項第一号の評価の結果、第二十一条第一項第二号に該当する場合にあらかじめ行う製造販売業者への連絡について規定したものであること。</p> <p>(12) 第5号の事前連絡の方法等については、手順書、製品標準書又は同等の文書等への記載を通じ、製造・品質関連業務に適切に反映される必要があること。</p> <p>(13) 第6号口の「その他当該製品の品質等に関する情報」には、品質に関する情報の疑い又はおそれがある情報も含まれること。また、製造所において逸脱管理を実施した内容も含まれること。</p> <p>(14) 第5号及び第6号の規定は、MFが当該承認に引用されている外国製造業者の場合、当該外国製造業者と原薬等国内管理</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>人の相互の連絡、原薬等国内管理人と製造販売業者の相互の連絡が速やかに実施されるために必要な連絡の体制を含むものであること。</p> <p>(15) 第7号の「その他必要な事項」とは、参考品・保存品の保管に関すること、安定性モニタリングの実施に関すること及び供給者管理の実施に関すること等が含まれること。</p>
<p>(製造部門及び品質部門)            第四条 製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項 に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項 に規定する生物由来製品(法第二条第十項 に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項 の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。</p> <p>2 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。</p>	<p>(製造部門、品質部門)            第七条 製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項 に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項 に規定する生物由来製品(法第二条第十項 に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項 の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、<u>製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)</u>及び<u>品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)</u>を置かなければならない。</p> <p><u>2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。</u></p> <p>3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。</p>	<p>4. 第4条(製造部門及び品質部門)関係(第32条において準用する場合を含む。)            (1) 製造所ごとに、法第17条第3項に規定する医薬品製造管理者及び法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者(外国製造業者にあつては、法第13条の3第1項の規定により認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下この章において「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かなければならないこととしたこと。ただし、包装等区分製造所のうち、専ら同一製造業者等の製品等又は資材の保管のみを行う製造所における品質管理に係る業務については、業務に支障がない場合に限り、当該製品の製造等を行う同一製造業者等の他の製造所の品質部門が実施することでも差し支えないこと。</p> <p>(2) 品質部門は、製造部門から独立し、品質管理の業務を行うこと。</p>	<p>7. 第7条(製造部門、品質部門)関係(第39<del>32</del>条において準用する場合を含む。)            (1) 製造所ごとに、法第17条第3項に規定する医薬品製造管理者及び法第68条の16第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者(外国製造業者にあつては、法第13条の3第1項の規定により認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下この章において「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かなければならないこととしたこと。ただし、包装等区分製造所のうち、専ら同一製造業者等の製品等又は資材の保管のみを行う製造所における品質管理に係る業務及び品質保証に係る業務については、業務に支障がない場合に限り、<u>当該製品の製造等を行う同一製造業者等の他の製造所の品質部門が実施することでも差し支えないこと。</u></p> <p>(2) 第2項の「品質保証に係る業務を担う組織」とは、製造所における製造手順等が適切であることを管理するために、製造部門及び品質管理に係る業務を担う組織が行なう業務を保証する組織の設置を求めているものである。</p> <p>(3) 品質部門は、製造部門から独立し、業務を行うこと。</p>
<p>(製造管理者)            第五条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。            一 製造管理及び品質管理に係る業務(以下「製造・品質管理業務」という。)を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。            二 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。            2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。</p>	<p>(製造管理者)            第八条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。            一 製造管理及び、品質管理<u>及び品質保証に係る業務</u>(以下「<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>」という。)を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られ、<u>医薬品品質システムが適切に運用されるよう管理すること。るよう管理監督すること。</u></p> <p><u>二 医薬品品質システムの実施状況を確認し、改善の必要性を上級経営陣に報告すること。</u></p> <p><u>三 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。</u></p> <p>四 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。</p> <p>2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。</p>	<p>5. 第5条(製造管理者)関係(第32条において準用する場合を含む。)            (1) 製造管理者又は責任技術者が行わなければならない業務について規定したものであること。            (2) 同一製造所において生物由来製品たる医薬品(以下「生物由来医薬品」という。)とその他の医薬品を製造しようとする場合には、法第68条の2の規定に基づく製造を管理する者を置かなければならないものであること。            (3) 第1号中の「製造管理及び品質管理に係る業務(以下「製造・品質管理業務」という。)を統括し」とは、製造・品質管理業務を管理監督できる立場にあり、製造・品質管理業務についての最終的な権限と責任を有すること。            (4) 第2項の「支障を生ずることがないようにしなければならない」とは、製造業者等が製造管理者又は責任技術者の業務を妨げてはならないことはもとより、製造管理者又は責任技術者が業務を遂行するに当たって必要な支援を行わなければならないことを趣旨とするものであること。</p>	<p>5. 第<del>5</del>5条(製造管理者)関係(第32条において準用する場合を含む。)            (1) 製造管理者<u>又は責任技術者</u>が行わなければならない業務について規定したものであること。            (2) 同一製造所において生物由来製品たる医薬品(以下「生物由来医薬品」という。)とその他の医薬品を製造しようとする場合には、法第68条の2の規定に基づく製造を管理する者を置かなければならないものであること。            (3) 第1号中の「<u>製造管理、品質管理及び品質保証に係る業務製造管理及び品質管理に係る業務</u>(以下「<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>」という。)を統括し」とは、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>を管理監督できる立場にあり、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>についての最終的な権限と責任を有すること。</p> <p><u>(4) 第2号中の「医薬品品質システムの実施状況を確認し、改善の必要性を上級経営陣に報告する」とは、製造所において医薬品品質システムが適切に運用されていることの確認を行うことをいうものであり、その運用が適切に行われていない場合には、改善の必要性を上級経営陣に報告する権限と責任を有すること。</u></p> <p><u>(5) 第3号は、品質保証に係る業務を担う組織が、製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように変更管理、逸脱管理、自己点検等の業務を適切に行っていることを管理監督</u></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p><u>することを求めるものであること。</u></p> <p>(6-4) 第2項の「支障を生ずることがないようにしなければならない」とは、製造業者等が製造管理者又は責任技術者の業務を妨げてはならないことはもとより、製造管理者又は責任技術者が業務を遂行するに当たって必要な支援を行わなければならない、製造管理者の意見を尊重しなければならないことを趣旨とするものであること。</p>
<p>(職員)</p> <p>第六条 製造業者等は、製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者(以下単に「責任者」という。)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。</p>	<p>(職員)</p> <p>第九条 製造業者等は、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者(以下単に「責任者」という。)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、<u>責任者を、</u>製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、<u>適切な人数の責任者を配置しなければならない適切な人数を配置しなければならない。</u></p> <p>3 製造業者等は、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。</p>	<p>6. 第6条(職員)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 責任者の配置、人員の確保等について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項及び第3項の「業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する」とは、業務の内容と実務経験及び教育訓練等とを照らし合わせた上でその業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者であることを製造業者等として判断していることを趣旨とするものであること。</p> <p>(3) 第3項の規定は、製造・品質管理業務を行うすべての部門等が能力を有する人員を十分に有することを求めているものであること。</p> <p>(4) 第4項の「文書により適切に定め」とは、製造・品質管理業務に従事する職員の責任及び権限並びに管理体制が適切に記載された組織図等を策定することによっても差し支えないものであること。また、当該文書を作成したときは作成した日付を、改訂した場合には改訂した日付、改訂した事項及び改訂の理由を併せて記載する必要があること。</p>	<p>9. 第96条(職員)関係(第3932条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 責任者の配置、人員の確保等について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項及び第3項の「業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する」とは、業務の内容と実務経験及び教育訓練等とを照らし合わせた上でその業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者であることを製造業者等として判断していることを趣旨とするものであること。</p> <p>(3) 第3項の規定は、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>を行うすべての部門等が能力を有する人員を十分に有することを求めているものであること。</p> <p>(4) 第4項の「文書により適切に定め」とは、<u>製造・品質関連業務製造・品質管理業務</u>に従事する職員の責任及び権限並びに管理体制が適切に記載された組織図等を策定することによっても差し支えないものであること。また、当該文書を作成したときは作成した日付を、改訂した場合には改訂した日付、改訂した事項及び改訂の理由を併せて記載する必要があること。</p>
<p>(製品標準書)</p> <p>第七条 製造業者等は、製品(中間製品を除く。以下この条において同じ。)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順(第一号の事項を除く。)</p> <p>四 製造しようとする製品が生物由来製品たる医薬品(以下「生物由来医薬品」という。)、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令(昭和三十六年政令第十一号)第八十条第二項第三号イに掲げる生物学的製剤、法第四十三条第一項の規定により厚生労働大臣の指定した医薬品、遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品、遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品を原料として使用する医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を用いて製造される医薬品(以下「生物由来医薬品等」と総称する。)</p>	<p>(製品標準書)</p> <p>第十条 製造業者等は、製品(中間製品を除く。以下この条において同じ。)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書<u>又は同等の文書</u>を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順(第一号の事項を除く。)</p> <p>四 製造しようとする製品が生物由来製品たる医薬品(以下「生物由来医薬品」という。)、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令(昭和三十六年政令第十一号)第八十条第二項第三号イに掲げる生物学的製剤、法第四十三条第一項の規定により厚生労働大臣の指定した医薬品、遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品、遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品を原料として使用する医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を用いて製造される医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を用いて製造される医薬品を原料として使用する医薬品又は細胞組織医薬品(以下「生物由来医薬品等」と総称する。)に係る製品である場合においては、次に掲げる事項</p> <p>イ 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含</p>	<p>7. 第7条(製品標準書)関係(第4号の規定を除き、第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造する製品(中間製品を除く。)ごと、製造所ごとの製品標準書の作成及び保管並びにその取扱いについて規定したものであること。</p> <p>(2) 製品標準書の内容は、当該製品に係る医薬品又は医薬部外品を製造販売する製造販売業者との取決めの内容と整合性のとれたものでなければならないものであること。</p> <p>(3) 製品標準書に記載する事項については、当該製造所等が行う製造工程(保管を含む。)に係る製造・品質管理業務の適切な実施に支障がない内容及び範囲で足りるものであり、必ずしも当該製品に係る医薬品又は医薬部外品のすべての製造工程についての記載を求めるものではないこと。</p> <p>(4) 第1号の「製造販売承認事項」、第3号の「製造手順(第1号の事項を除く。)」及び第5号の「その他所要の事項」とは、ロットを構成しない血液製剤に係る製品以外の場合、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の一般的名称及び販売名</p> <p>イ. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号(製造販売承認不要品目に係る製品の場合においては、製造販売の届出年月日)</p> <p>ウ. 成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)</p>	<p>10. 第107条(製品標準書)関係(第4号の規定を除き、第3932条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造する製品(中間製品を除く。)ごと、製造所ごとの製品標準書<u>又は同等の文書</u>の作成及び保管並びにその取扱いについて規定したものであること。</p> <p>(2) 製品標準書<u>又は同等の文書</u>の内容は、当該製品に係る医薬品又は医薬部外品を製造販売する製造販売業者との取決めの内容と整合性のとれたものでなければならないものであること。</p> <p>(3) 製品標準書<u>又は同等の文書</u>に記載する事項については、当該製造所等が行う製造工程(保管を含む。)に係る製造・品質管理業務の適切な実施に支障がない内容及び範囲で足りるものであり、必ずしも当該製品に係る医薬品又は医薬部外品のすべての製造工程についての記載を求めるものではないこと。</p> <p>(4) 第1号の「製造販売承認事項」、第3号の「製造手順(第1号の事項を除く。)」及び第5号の「その他所要の事項」とは、ロットを構成しない血液製剤に係る製品以外の場合、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の一般的名称及び販売名</p> <p>イ. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号(製造販売承認不要品目に係る製品の場合においては、製造販売の届出年月日)</p> <p>ウ. 成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)</p> <p>エ. 製品等の規格及び試験検査の方法</p> <p>オ. 容器の規格及び試験検査の方法</p> <p>カ. 表示材料及び包装材料の規格</p> <p>キ. 製造方法及び製造手順(工程検査を含む。)</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>に係る製品である場合においては、次に掲げる事項</p> <p>イ 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>ロ 製造又は試験検査に使用する動物(ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。)の規格(飼育管理の方法を含む。)</p> <p>五 その他所要の事項</p>	<p>有量その他の規格</p> <p>ロ 製造又は試験検査に使用する動物(ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。)の規格(飼育管理の方法を含む。)</p> <p>五 その他所要の事項</p>	<p>エ. 製品等の規格及び試験検査の方法</p> <p>オ. 容器の規格及び試験検査の方法</p> <p>カ. 表示材料及び包装材料の規格</p> <p>キ. 製造方法及び製造手順(工程検査を含む。)</p> <p>ク. 標準的仕込量及びその根拠</p> <p>ケ. 中間製品の保管条件</p> <p>コ. 製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間</p> <p>サ. 用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意又は取扱い上の注意</p> <p>シ. 製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)</p> <p>なお、規格及び試験検査の方法に関しては、次の事項についても製品標準書に記載しておくこと。</p> <p>ア. 製造販売承認書又は公定書において定められている規格及び試験検査の方法に比してより厳格な規格及びより精度の高い試験検査の方法を用いている場合においては、その規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p> <p>イ. 製品等(中間製品を除く。)の規格及び試験検査の方法が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合であって、品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p> <p>ウ. 中間製品及び容器の規格及び試験検査の方法並びに表示材料及び包装材料の規格が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合あるいは定められていても規格又は試験検査の方法が不足している場合であって、それらについて品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p> <p>エ. 製品等又は容器の試験検査を外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、これらを利用して行う試験検査項目並びにそれらの規格及び試験検査の方法また、製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間に関しては、その根拠となった安定性試験の結果についても製品標準書に記載しておくこと。</p> <p>(5) ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、第1号の「製造販売承認事項」、第3号「製造手順(第1号の事項を除く。)」及び第5号の「その他所要の事項」とは、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 当該製品に係る血液製剤の一般的名称及び販売名</p> <p>イ. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号</p> <p>ウ. 成分及び分量(成分が不明なものにあってはその本質)</p> <p>エ. 製品等の規格及び試験検査の方法</p> <p>オ. 資材(表示材料及び包装材料を除く。)の規格及び試験検査の方法</p> <p>カ. 表示材料及び包装材料の規格</p> <p>キ. 原料とする血液の指定</p> <p>ク. 製造方法及び製造手順(工程検査を含む。)</p> <p>ケ. 原料とする血液及び中間製品の保管条件</p> <p>コ. 製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間</p> <p>サ. 用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意</p>	<p>ク. 標準的仕込量及びその根拠</p> <p>ケ. 中間製品の保管条件</p> <p>コ. 製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間</p> <p>サ. 用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意又は取扱い上の注意</p> <p>シ. 製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)</p> <p>なお、規格及び試験検査の方法に関しては、次の事項についても製品標準書に記載しておくこと。</p> <p>ア. 製造販売承認書又は公定書において定められている規格及び試験検査の方法に比してより厳格な規格及びより精度の高い試験検査の方法を用いている場合においては、その規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p> <p>イ. 製品等(中間製品を除く。)の規格及び試験検査の方法が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合であって、品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p> <p>ウ. 中間製品及び容器の規格及び試験検査の方法並びに表示材料及び包装材料の規格が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合あるいは定められていても規格又は試験検査の方法が不足している場合であって、それらについて品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠</p> <p>エ. 製品等又は容器の試験検査を外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、これらを利用して行う試験検査項目並びにそれらの規格及び試験検査の方法また、製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間に関しては、その根拠となった安定性試験の結果についても製品標準書に記載しておくこと。</p> <p>(5) ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、第1号の「製造販売承認事項」、第3号「製造手順(第1号の事項を除く。)」及び第5号の「その他所要の事項」とは、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 当該製品に係る血液製剤の一般的名称及び販売名</p> <p>イ. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号</p> <p>ウ. 成分及び分量(成分が不明なものにあってはその本質)</p> <p>エ. 製品等の規格及び試験検査の方法</p> <p>オ. 資材(表示材料及び包装材料を除く。)の規格及び試験検査の方法</p> <p>カ. 表示材料及び包装材料の規格</p> <p>キ. 原料とする血液の指定</p> <p>ク. 製造方法及び製造手順(工程検査を含む。)</p> <p>ケ. 原料とする血液及び中間製品の保管条件</p> <p>コ. 製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間</p> <p>サ. 用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意</p> <p>シ. 製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)</p> <p>(6) 第2号は、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号。以下「生物由来原料基準」という。)、放射性医薬品基準(平成8年厚生省告示第242号)及び製造販売承認条件等のうち、当該製品に係る品質に関する事項をいうものであること。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>シ. 製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)</p> <p style="text-align: right;">＜以下略＞</p>	<p>(7) 生物由来医薬品等については、第4号の規定が適用されること。</p> <p>(8) 第4号イの「その他の規格」とは、原料の品質を確認するために必要な基原、産地、製造管理及び品質管理の方法等に係る事項をいうものであり、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項については、この条に係る事項として製品標準書に含められるべきものであること。また、施行規則第233条(人の血液を有効成分とする生物由来製品等の表示の特例)により規定する人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人の血液を原材料(製造に使用する原料又は材料(製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。))の由来となるものをいう。以下同じ。)として製造される特定生物由来製品の場合においては、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別もこれに含まれるものであること。</p>
<p>(手順書等)</p> <p>第八条 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 製造所からの出荷の管理に関する手順</p> <p>二 バリデーションに関する手順</p> <p>三 第十四条の変更の管理に関する手順</p> <p>四 第十五条の逸脱の管理に関する手順</p> <p>五 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順</p> <p>六 回収処理に関する手順</p> <p>七 自己点検に関する手順</p> <p>八 教育訓練に関する手順</p> <p>九 文書及び記録の管理に関する手順</p> <p>十 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順</p> <p>5 製造業者等は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書(以下「手順書等」と総称する。)を製造所に備え付けなければならない。</p>	<p>(手順書)</p> <p>第十一条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 <u>衛生管理に関する手順</u></p> <p>二 <u>製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順</u></p> <p>三 <u>試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順</u></p> <p>四 <u>製品品質の照査に関する手順</u></p> <p>五 <u>安定性モニタリングに関する手順</u></p> <p>六 <u>原料等の供給者管理に関する手順</u></p> <p>七 <u>外部委託業者の管理に関する手順</u></p> <p>八 製造所からの出荷の管理に関する手順</p> <p>九 バリデーションに関する手順</p> <p>十 <u>第21条の変更の管理に関する手順</u></p> <p>十一 <u>第22条の逸脱の管理に関する手順</u></p> <p>十二 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順</p> <p>十三 回収処理に関する手順</p> <p>十四 自己点検に関する手順</p> <p>十五 教育訓練に関する手順</p> <p>十六 文書及び記録の管理に関する手順</p> <p>十七 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順</p> <p><u>2 製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること。</u></p>	<p>8. 第8条(手順書等)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施するため、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書の製造所ごとの作成及び保管並びに製造所での備付けを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「衛生管理基準書」は、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるよう、製造衛生に係る内容に限らず、試験検査業務等において衛生管理が必要な場合においてはその内容についても含むものであること。</p> <p>(3) 第1項の「職員の衛生管理」とは、職員が微生物等により製品等を汚染することを防止することを目的とするものであること。</p> <p>(4) 第1項の「構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。</p> <p>ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項</p> <p>(ア) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項</p> <p>(イ) 構造設備の清浄の間隔に関する事項</p> <p>(ウ) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項</p> <p>(エ) 構造設備の清浄の確認に関する事項</p> <p>(オ) その他構造設備の衛生管理に必要な事項</p> <p>イ. 職員の衛生管理に関する次の事項</p> <p>(ア) 職員の更衣等に関する事項</p> <p>(イ) 職員の健康状態の把握に関する事項</p> <p>(ウ) 手洗い方法に関する事項</p> <p>(エ) その他職員の衛生管理に必要な事項</p> <p>ウ. その他衛生管理に必要な事項</p> <p>(5) 上記のほか、生物由来医薬品等に係る製品の製造衛生管理基準書には、次の事項のうち該当するものを記載すること。</p> <p>ア. 微生物等による構造設備(試験検査に関するものを除く。)の汚染防止措置に関する事項</p> <p>イ. 病原性を持つ微生物等による職員の感染防止措置に関する事項</p> <p>ウ. 細胞組織の採取又は加工の直前に細胞組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている職員の清浄区域又は無菌区域での作業従事制限に関する事項</p> <p>(6) 第2項の「製造管理基準書」は、第10条、第24条及</p>	<p>8. 第8条(手順書等)関係(第3932条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施するため、<u>衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書</u>の製造所ごとの作成及び保管並びに製造所での備付けを規定したものであること。なお、各手順の表題を付した手順書を作成することを要求することを意図しているものではない。</p> <p>(2) 第1項 <u>第一号の「衛生管理に関する手順」</u>「<u>衛生管理基準書</u>」とは、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるように作成した、<u>構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項に関する手順</u>であること。また、この手順は、製造衛生に係る内容に限らず、試験検査業務等においても衛生管理が必要な場合においてはその内容についても含むものであること。</p> <p><u>(3) 第1項の「職員の衛生管理」とは、職員が微生物等により製品等を汚染することを防止することを目的とするものであること。</u></p> <p>(34) <u>第1項の「構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項」</u>とは、次の事項のうち該当するものであること。</p> <p>ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項</p> <p>(ア) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項</p> <p>(イ) 構造設備の清浄の間隔に関する事項</p> <p>(ウ) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項</p> <p>(エ) 構造設備の清浄の確認に関する事項</p> <p><b>(オ) 防虫防そに関する事項</b></p> <p><b>(カオ)</b> その他構造設備の衛生管理に必要な事項</p> <p>イ. <b>職員が微生物等により製品等を汚染することを防止することを目的とした、職員の衛生管理に関する次の事項</b></p> <p>(ア) 職員の更衣等に関する事項</p> <p>(イ) 職員の健康状態の把握に関する事項</p> <p>(ウ) 手洗い方法に関する事項</p> <p>(エ) その他職員の衛生管理に必要な事項</p> <p>ウ. その他衛生管理に必要な事項</p> <p>(45) 上記のほか、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合は<u>の製造衛生管理基準書には</u>、次の事項のうち該当するものを記載すること。</p> <p>ア. 微生物等による構造設備(試験検査に関するものを除く。)の</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>び第27条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。  (7) 第2項の「製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。  ア. 製品等及び資材の製造、保管及び出荷に関する事項  イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項  ウ. 事故発生時の注意に関する事項  エ. 作業環境の管理に関する事項  オ. 工程管理のために必要な管理値に関する事項  カ. 製造用水の管理に関する事項  キ. 作業所又は区域への立入り制限に関する事項  ク. 職員の作業管理に関する事項  ケ. その他製造管理に必要な事項  (8) 上記のほか、生物由来医薬品等に係る製品の製造管理基準書には、次の事項のうち該当するものを記載すること。  ア. 不活化又は除去が行われていない製品等による汚染防止措置に関する事項  イ. 製造工程の管理に必要な事項の継続的測定に関する事項  ウ. 微生物等による製品の汚染防止措置に関する事項  エ. 培養条件の維持に必要な措置に関する事項  オ. 使用動物及び微生物(試験検査に用いるものを除く。)の管理に関する事項  カ. 微生物により汚染された物品等の処置に関する事項  キ. 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う作業室で使用する器具機械の取扱いに関する事項  ク. 生物由来原料の確認に関する事項  ケ. 細胞組織の混同及び交叉汚染の防止措置に関する事項  コ. 原料となる細胞組織の確認等に関する事項  サ. 原料となる細胞組織の微生物等による汚染防止措置に関する事項  シ. 製品ごとの出荷先施設名、出荷日及びロットの把握等に関する事項  ス. 配送について製品の品質の確保のために必要な措置等に関する事項  セ. ドナー動物の受入れ後の飼育管理等に関する事項  ソ. その他生物由来医薬品等に係る製品の製造管理に必要な事項  (9) 第3項の「品質管理基準書」は、第11条、第21条(第32条において準用する場合を含む。)及び第28条に規定する業務を適切に遂行することができる内容であること。  (10) 第3項の「検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。なお、製品等又は資材の試験検査を外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、検体の送付方法及び試験検査結果の判定方法等を記載しておくこと。  ア. 製品等(ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、原料とする血液を除く。)及び資材の試験検査についての検体の採取等</p>	<p>汚染防止措置に関する事項  イ. 病原性を持つ微生物等による職員の感染防止措置に関する事項  ウ. 細胞組織の採取又は加工の直前に細胞組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている職員の清浄区域又は無菌区域での作業従事制限に関する事項  (56) 第12項第二号の「製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順」「製造管理基準書」とは、第1310条、第3124条及び第3427条(第3932条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。ように作成した、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項に関する手順であること。  (67) 第2項の「製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。  ア. 製品等及び資材の製造、保管及び出荷に関する事項  イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項  ウ. 事故発生時の注意に関する事項  エ. 作業環境の管理に関する事項  オ. 工程管理のために必要な管理値に関する事項  カ. 製造用水の管理に関する事項  キ. 作業所又は区域への立入り制限に関する事項  ク. 職員の作業管理に関する事項  ケ. その他製造管理に必要な事項  (78) 上記のほか、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合は製造管理基準書には、次の事項のうち該当するものを記載すること。  ア. 不活化又は除去が行われていない製品等による汚染防止措置に関する事項  イ. 製造工程の管理に必要な事項の継続的測定に関する事項  ウ. 微生物等による製品の汚染防止措置に関する事項  エ. 培養条件の維持に必要な措置に関する事項  オ. 使用動物及び微生物(試験検査に用いるものを除く。)の管理に関する事項  カ. 微生物により汚染された物品等の処置に関する事項  キ. 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う作業室で使用する器具機械の取扱いに関する事項  ク. 生物由来原料の確認に関する事項  ケ. 細胞組織の混同及び交叉汚染の防止措置に関する事項  コ. 原料となる細胞組織の確認等に関する事項  サ. 原料となる細胞組織の微生物等による汚染防止措置に関する事項  シ. 製品ごとの出荷先施設名、出荷日及びロットの把握等に関する事項  ス. 配送について製品の品質の確保のために必要な措置等に関する事項  セ. ドナー動物の受入れ後の飼育管理等に関する事項  ソ. その他生物由来医薬品等に係る製品の製造管理に必要な事項  (89) 第13項第三号の試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順「品質管理基準書」は、第1411条、第2821条(第3932条において準用する場合を含む。)及び第3528条に規定する業務を適切に遂行することができるように作成した、内容であること。検体の採取方法、試験検査結</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>に関する事項(採取場所の指定を含む。)</p> <p>イ. 採取した検体の試験検査に関する事項</p> <p>ウ. 試験検査結果の判定等に関する事項</p> <p>エ. 市場への出荷可否の決定に供する製品の参考品としての保管に関する事項</p> <p>オ. 試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項</p> <p>カ. 製造部門から報告された製造管理確認結果の確認に関する事項</p> <p>キ. 原薬に係る製品の参考品としての保管に関する事項</p> <p>ク. 特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品の参考品としての保管に関する事項</p> <p>ケ. 経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項</p> <p>コ. 試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項(ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、試験用血液の管理に関する事項を含む。)</p> <p>サ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項</p> <p>シ. 生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、次の事項</p> <p>(ア) 検体の識別及び区分の方法に関する事項</p> <p>(イ) 製造工程の段階での試験検査に関する事項</p> <p>(ウ) 使用動物及び微生物の管理に関する事項</p> <p>(エ) 微生物により微生物により汚染された物品等の処置に関する事項</p> <p>(オ) ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査等に関する事項</p> <p>(カ) その他生物由来医薬品等に係る製品の品質管理に必要な事項</p> <p>ス. その他品質管理に必要な事項</p> <p>(11) 第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」は、第12条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(12) 第4項第2号の「バリデーションに関する手順」は、第13条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。具体的には「バリデーション基準」によること。</p> <p>(13) 第4項第3号の「第十四条の変更の管理に関する手順」は、第14条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(14) 第4項第4号の「第十五条の逸脱の管理に関する手順」は、第15条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(15) 第4項第5号の「品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順」は、第16条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(16) 第4項第6号の「回収処理に関する手順」は、第17条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(17) 第4項第7号の「自己点検に関する手順」は、第18条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する</p>	<p><b>果の判定方法その他必要な事項に関する手順であること。</b></p> <p>(91-Q) <b>第3項の「検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項」とは、次の事項のうち該当するものであること。</b>なお、製品等又は資材の試験検査を外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、検体の送付方法及び試験検査結果の判定方法等を記載しておくこと。</p> <p>ア. 製品等(ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、原料とする血液を除く。)及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項(採取場所の指定を含む。)</p> <p>イ. 採取した検体の試験検査に関する事項</p> <p>ウ. 試験検査結果の判定等に関する事項</p> <p>エ. 市場への出荷可否の決定に供する製品の参考品としての保管に関する事項</p> <p>オ. 試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項</p> <p>カ. 製造部門から報告された製造管理確認結果の確認に関する事項</p> <p>キ. 原薬に係る製品の参考品としての保管に関する事項</p> <p>ク. 特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品の参考品としての保管に関する事項</p> <p><del>ケ. 経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項</del></p> <p>ケコ. 試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項(ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、試験用血液の管理に関する事項を含む。)</p> <p>コサ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項</p> <p>シ. 生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、次の事項</p> <p>(ア) 検体の識別及び区分の方法に関する事項</p> <p>(イ) 製造工程の段階での試験検査に関する事項</p> <p>(ウ) 使用動物及び微生物の管理に関する事項</p> <p>(エ) 微生物により微生物により汚染された物品等の処置に関する事項</p> <p>(オ) ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査等に関する事項</p> <p>(カ) その他生物由来医薬品等に係る製品の品質管理に必要な事項</p> <p>ス. その他品質管理に必要な事項</p> <p><b>(10) 第1項第4号の「製品品質の照査に関する手順」は、第15条(第39条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</b></p> <p><b>(11) 第1項第5号の「安定性モニタリングに関する手順」は、第16条(第39条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</b></p> <p><b>(12) 第1項第6号の「原料等の供給者管理に関する手順」は、第17条(第39条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</b></p> <p><b>(13) 第1項第7号の「外部委託業者の管理に関する手順」は、第18条(第39条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</b></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(18) 第4項第8号の「教育訓練に関する手順」は、第19条、第25条(第32条において準用する場合を含む。)及び第29条に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(19) 第4項第9号の「文書及び記録の管理に関する手順」は、第20条、第22条(第32条において準用する場合を含む。)、第30条及び第31条に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(20) 第4項第10号の「その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」は、製造販売業者及び製造業者等との連携に関する手順等、第1号から第9号に掲げる手順とは別に作成すべき手順を想定していること。</p>	<p>(141-1) 第14項第81号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」は、第1912条(第3932条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(151-2) 第14項第92号の「バリデーションに関する手順」は、第13条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。具体的には「バリデーション基準」によること。</p> <p>(161-3) 第14項第103号の「第二十一+十四条の変更の管理に関する手順」は、第14条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(171-4) 第14項第114号の「第二十二+五条の逸脱の管理に関する手順」は、第2245条(第3932条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(181-5) 第14項第125号の「品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順」は、第2346条(第3932条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(191-6) 第14項第136号の「回収処理に関する手順」は、第2447条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(201-7) 第14項第147号の「自己点検に関する手順」は、第2548条(第32条において準用する場合を含む。)に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(211-8) 第14項第158号の「教育訓練に関する手順」は、第2649条、第3225条(第3932条において準用する場合を含む。)及び第29条に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(221-9) 第14項第169号の「文書及び記録の管理に関する手順」は、第2720条、第2922条(第3932条において準用する場合を含む。)、第3730条及び第3831条に規定する業務を適切に遂行できる内容であること。</p> <p>(232-0) 第14項第1740号の「その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」は、製造販売業者及び製造業者等との連携に関する手順等、第1号から第16179号に掲げる手順とは別に作成すべき手順を想定していること。</p> <p>(24) 文書及び記録の完全性とは、そこに記載される内容が、文書や記録の作成から廃棄までのライフサイクルにわたって、漏れがなく、一貫性があり、正確で、信頼性が高い状態が維持されることをいい、紙媒体及び電子媒体に適用される。</p> <p>(25) 第2項の「製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること。」とは、文書及び記録の完全性の確保のための必要事項を、各手順書に取り込むことを求めるものであること。</p>
<p>(構造設備)</p> <p>第九条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。</p> <p>二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。</p> <p>三 作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型</p>	<p>(構造設備)</p> <p>第十二条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。</p> <p>二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。</p> <p>三 作業所のうち作業室は、製品の種類、<b>剤形</b>及び製造</p>	<p>9. 第9条(構造設備)関係(第5号の規定を除き、第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製品により要否を判断する構造及び設備について規定したものであること。</p> <p>(2) 製品に照らし合わせて、構造設備の適否を判断すること。</p> <p>(3) 第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚</p>	<p>○. 第12条(構造設備)関係(第5号の規定を除き、第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製品により要否を判断する構造及び設備について規定したものであること。</p> <p>(2) 製品に照らし合わせて、構造設備の適否を判断すること。</p> <p>(3) 第1項第1号の「その用途に応じ適切に清掃」とは、「バリデーション基準」に従って実施された洗浄バリデーションにより検証された洗浄方法による洗浄作業を含むものであること。</p> <p>(4) 第1項第1号の「必要に応じ滅菌され」とは、「バリデーシ</p>



現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。</p> <p>四 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>五 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合においては、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていること。</p> <p>六 製品の製造に必要な質及び量の水(設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。)を供給する設備を有すること。</p>	<p>工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。</p> <p>四 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p><b>五 次に掲げる場合にあっては、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にするほか、適切な封じ込めを実施していること。</b></p> <p><b>イ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を製造する場合</b></p> <p><b>ロ 強い薬理作用又は毒性を有する製品等、交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合であって、適切な交叉汚染の防止対策が実施されていない場合</b></p> <p>六 製品の製造に必要な質及び量の水(設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。)を供給する設備を有すること。</p> <p><b><u>2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物質人に使用されることが目的とされていない物質の製造に使用してはならない。</u></b></p> <p><b><u>3 製品の製造所の構造設備を、人に使用されることが目的とされているが、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。</u></b></p>	<p>染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」とは、原薬に係る製品以外の製品の製造においては次のことをいうものであること。</p> <p>ア. 原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、その他の作業を行う作業室から区別されていること。</p> <p>イ. 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室と、その他の製品等の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室とは、相互に他の職員の通路とならないように造られていること。ただし、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものの作業室であって、飛散し得る又は交叉汚染し得る状態にあるものの作業室と分離され、かつ、空気処理システムが別系統となっている場合においては、この限りでない。</p> <p>(4) 第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」とは、原薬に係る製品の製造においては最終の精製以後の製造工程の作業所に適用されることを原則とするものであり、次のことをいうものであること。</p> <p>ア. 最終の精製以後の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、その他の作業を行う作業室から区別されていること。</p> <p>イ. 最終の精製以後の製品等の秤量作業を行う作業室、粉末等の固体であってじんあいの発生する調製作業を行う作業室又は粉末等の固体であってじんあいの発生する充てん作業及び閉そく作業を行う作業室には、必要に応じてじんあい除去装置を備えるとともに、それぞれ専用の作業室とすること。ただし、同種製品の製造作業の場合においては、秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業が区分された場所において行われるときは、当該各作業が同一作業室において行われても差し支えない。</p> <p>ウ. イ. でいう各作業室において異種製品の製造作業を同時に行う場合には、相互に他の製品を汚染し合わないための設備を有すること。</p> <p>(5) 第3号の「ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。」とは、次のことをいうものであること。</p> <p>ア. 製造機械が閉鎖式設備であって、製造作業中に製品への汚染防止がなされている場合</p> <p>イ. 作業室又は製造機械に設置した層流装置等によって製造作業中の製品への汚染防止がなされている場合</p> <p>(6) 第4号の規定は、原薬に係る製品の製造においては最終の精製以後の製造工程の作業所に適用されることを原則とするものであること。</p> <p>(7) 第4号の「ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。」とは、原薬の製造にあっては、最終の精製以後の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室の職員以外の者に適用されるものであって、下記の場合を除き、製造されている製品が</p>	<p><b>ン基準」に従って実施された滅菌バリデーションにより検証された滅菌方法による滅菌作業を含むものであること。</b></p> <p><b>(5—4) 第1項第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤形型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」とは、原薬に係る製品以外の製品の製造においては次のことをいうものであること。</b></p> <p>ア. 原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、その他の作業を行う作業室から区別されていること。</p> <p>イ. 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室と、その他の製品等の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室とは、相互に他の職員の通路とならないように造られていること。ただし、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものの作業室であって、飛散し得る又は交叉汚染し得る状態にあるものの作業室と分離され、かつ、空気処理システムが別系統となっている場合においては、この限りでない。</p> <p><b>(65) 第1項第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤形剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」とは、原薬に係る製品の製造においては最終の精製以後の製造工程の作業所に適用されることを原則とするものであり、次のことをいうものであること。</b></p> <p>ア. 最終の精製以後の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、その他の作業を行う作業室から区別されていること。</p> <p>イ. 最終の精製以後の製品等の秤量作業を行う作業室、粉末等の固体であってじんあいの発生する調製作業を行う作業室又は粉末等の固体であってじんあいの発生する充てん作業及び閉そく作業を行う作業室には、必要に応じてじんあい除去装置を備えるとともに、それぞれ専用の作業室とすること。ただし、同種製品の製造作業の場合においては、秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業が区分された場所において行われるときは、当該各作業が同一作業室において行われても差し支えない。</p> <p>ウ. イ. でいう各作業室において異種製品の製造作業を同時に行う場合には、相互に他の製品を汚染し合わないための設備を有すること。</p> <p><b>(76) 第1項第3号の「ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。」とは、原薬の製造にあっては次のことをいうものであること。</b></p> <p>ア. 製造機械が閉鎖式設備であって、製造作業中に原薬に係る製品への汚染防止がなされている場合</p> <p>イ. 作業室又は製造機械に設置した層流装置等によって製造作業中の原薬に係る製品への汚染防止がなされている場合</p> <p><b>(87) 第1項第4号の規定は、原薬に係る製品の製造においては最終の精製以後の製造工程の作業所に適用されることを原則とするものであること。</b></p> <p><b>(98) 第1項第4号の「ただし、当該作業室の職員以外の者による製品のおそれがない場合においては、この限りでない。」とは、原薬の製造にあっては、最終の精製以後の製品等の秤量作業、調</b></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>構造設備等の有する機能によって汚染されるおそれがない場合に限るものであること。</p> <p>ア. 最終の精製後の製品等の秤量作業を行う作業室と他の作業室とは、同種製品の場合を除き、相互に他の作業室の職員の通路とならないように造られていること。</p> <p>イ. 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室と、その他の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室とは、相互に他の作業室の職員の通路とならないように造られていること。ただし、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものの作業室であって、飛散し得る又は交叉汚染し得る状態にあるものの作業室と分離され、かつ、空気処理システムが別系統となっている場合には、この限りでない。</p> <p>(8) 第5号の規定は、例えば、ペニシリン類やセファロスポリン類のように強い感作性を有する物質を製造する場合には、当該製品等に関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしなければならないというものであること。また、例えば、ある種のステロイド剤や細胞毒性のある抗がん剤のように感染性、強い薬理作用又は毒性を有する物質が関与する場合には、検証された不活化工程及び清浄手順又はそのいずれかを確立し、保守しない限り、専用の製造区域の使用を考慮すること。</p> <p>(9) 第5号の規定は、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等であっても、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものについては適用しないものであること。</p> <p>(10) 第5号の「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」とは、飛散しやすく強い生理活性を有する製品等をいうものであること。</p> <p>(11) 第5号に規定する飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等の関連する作業室について、そこを通した空気を大気中へ放出する場合には、終末処理を行った後に行わなければならないこと。</p> <p>(12) 第6号の規定は、例えば、製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を購入する等により、製造管理及び品質管理に係る業務に支障がなく、当該製造所等において製造しない場合においては、この限りでないこと。</p>	<p>製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室の職員以外の者に適用されるものであって、下記の場合を除き、製造されている製品が構造設備等の有する機能によって汚染されるおそれがない場合に限るものであること。</p> <p>ア. 最終の精製後の製品等の秤量作業を行う作業室と他の作業室とは、同種製品の場合を除き、相互に他の作業室の職員の通路とならないように造られていること。</p> <p>イ. 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室と、その他の製品等の秤量作業、調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室とは、相互に他の作業室の職員の通路とならないように造られていること。ただし、飛散し得ない又は交叉汚染し得ない状態にあるものの作業室であって、飛散し得る又は交叉汚染し得る状態にあるものの作業室と分離され、かつ、空気処理システムが別系統となっている場合には、この限りでない。</p> <p>(109) 第1項第5号は、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等や、強い薬理作用又は毒性を有する製品等を製造する場合について規定したものであること。</p> <p>(1140) 第1項第5号の「封じ込め」とは、交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を、作業室や作業区域から外部に漏洩、拡散させないことをいうものであること。封じ込め管理の適格性は、当該製品等が作業室や作業区域から外部に漏洩、拡散していないことをモニタリングにより確認し、漏洩を確認した場合には他の製品等への必要な措置及び封じ込め管理に関する改善措置を講じなければならないこと。</p> <p>(1244) 第1項第5号イの「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等」には、例えばペニシリン類やセファロスポリン類のような強い感作性を有する物質が含まれるものであること。</p> <p>(1342) 第1項第5号イの規定は、当該製品等に関連する作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にしなければならないものであること。</p> <p>(1443) 第1項第5号口の「強い薬理作用又は毒性を有する製品等、交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」には、例えばある種のステロイド剤や細胞毒性のある抗がん剤など、強い生理活性を有する物質が含まれるものであること。</p> <p>(1544) 第1項第5号口の規定は、他の製品等への適切な交叉汚染の防止対策が講じられていない場合には、当該製品等に関連する作業室を専用とし、かつ空気処理システムを別系統にしなければならないものであること。</p> <p>(1645) 第1項第5号口の「適切な交叉汚染の防止対策」とは、次の事項による他の製品等への交叉汚染のリスクに応じた管理手法が含まれるものであること。</p> <p>ア. 製造工程及び作業手順  イ. 製造設備及び作業室への当該物質の残留の状況  ウ. 資材、製品等、作業員など、当該作業室又は作業区域において出入りが発生する物品や作業員の動線  エ. 当該作業室又は作業区域の気流方向</p> <p>(1746) 第1項第5号イ及び口の関連する作業室について、そこを通した空気を大気中に放出する場合には、終末処理を行なった後に行なわなければならないこと。</p> <p>(1847) 第1項第6号の規定は、例えば、製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を購入す</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>る等により、製造・品質関連業務に支障がなく、当該製造所等において製造しない場合においては、この限りでないこと。</p> <p>(1918) 第2項の規定は、当該省令が適用される製品の製造のための構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物質人に使用されることが目的とされていない物質の製造に使用してはならないものであること。</p> <p>(2019) 第2項の規定は、除草剤、殺虫剤、農薬の他、例えば殺そ剤や工業用製品などが含まれるものであること。</p> <p>(2020) 第3項の規定は、当該省令が適用される製品の製造のための構造設備を、原則、人に使用されることが目的とされているが、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならないものであること。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。</p> <p>(2121) 第3項は、例えば治験薬(原薬含む)、GMP 省令適用外の医薬部外品、化粧品、工業用製品などが含まれるものであること。</p>
<p>(製造管理)</p> <p>第十条 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製造指図書に基づき製品を製造すること。</p> <p>三 製品の製造に関する記録をロットごと(ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。)に作成し、これを保管すること。</p> <p>四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>十 その他製造管理のために必要な業務</p>	<p>(製造管理)</p> <p>第十三条 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 <u>製造部門の責任者は、ロットごと(ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。)に製造指図書により製造を指図すること。</u></p> <p>三 <u>製造部門の職員は、製造指図書に基づき製品を製造し、その記録をロットごと(ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。)に作成し、これを保管すること。</u></p> <p>四 製品の資材について管理単位ロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、</p>	<p>10. 第10条(製造管理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造管理に係る業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1号の「製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項」とは、ロットを構成しない血液製剤に係る製品以外の製品の場合、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 指図者及び指図年月日</p> <p>イ. 医薬品の名称、剤形(原薬に係る製品にあつては工程名)、外観及びロット番号又は製造番号</p> <p>ウ. 原料の名称及び配合量又は仕込量(原薬の場合は仕込量)</p> <p>エ. 各製造工程における製品(中間製品を含む。)の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)</p> <p>オ. 各製造工程における作業上の指示又は注意事項</p> <p>カ. 資材に関する指示又は注意事項</p> <p>キ. その他製造指図に必要な事項</p> <p>(3) ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、第1号の「製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項」とは、次の事項をいうものであること。ただし、有効期間が72時間を超える製剤等早急に製造、試験検査し、出荷する制約のない製剤については、イ. 及びウ. を省略しても差し支えない。</p> <p>ア. 指図者及び指図年月日(必要があれば時刻)</p> <p>イ. 血液製剤の名称及び製造数量</p> <p>ウ. 原料とする血液の血液型</p> <p>エ. その他製造指図に必要な事項</p> <p>(4) 第1号の「製造指図書」は、原則としてロットごと(ただし、ロットを構成しない血液製剤を除く。)に発行</p>	<p>○. 第13条(製造管理)関係(第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造管理に係る業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1号の「製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項」とは、ロットを構成しない血液製剤に係る製品以外の製品の場合、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 指図者及び指図年月日</p> <p>イ. 医薬品の名称、<u>剤形剤型</u>(原薬に係る製品にあつては工程名)、外観及びロット番号又は製造番号</p> <p>ウ. 原料の名称及び配合量又は仕込量(原薬の場合は仕込量)</p> <p>エ. 各製造工程における製品(中間製品を含む。)の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)</p> <p>オ. 各製造工程における作業上の指示又は注意事項</p> <p>カ. 資材に関する指示又は注意事項</p> <p>キ. その他製造指図に必要な事項</p> <p>(3) ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、第1号の「製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項」とは、次の事項をいうものであること。ただし、有効期間が72時間を超える製剤等早急に製造、試験検査し、出荷する制約のない製剤については、イ. 及びウ. を省略しても差し支えない。</p> <p>ア. 指図者及び指図年月日(必要があれば時刻)</p> <p>イ. 血液製剤の名称及び製造数量</p> <p>ウ. 原料とする血液の血液型</p> <p>エ. その他製造指図に必要な事項</p> <p>(4) <del>(5)</del> ロットを構成しない血液製剤に係る製品についての第1号の「製造指図書」は、1日に製造する数種類の血液製剤について、2回以上に分けて指図して差し支えないものであること。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
	<p>これを保管すること。</p> <p>八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>十 その他製造管理のために必要な業務</p>	<p>しなければならないものであること。</p> <p>(5) ロットを構成しない血液製剤に係る製品についての第1号の「製造指図書」は、1日に製造する数種類の血液製剤について、2回以上に分けて指図して差し支えないものであること。</p> <p>(6) 第1号の「製造指図書」を作成する業務については、業務の内容を熟知した職員を責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(7) 第2号の規定は、製造部門内の各製造工程の作業は、製造指図書に基づいて行わなければならないものであることを趣旨とするものであること。</p> <p>(8) 第3号の「製品の製造に関する記録」とは、いわゆる製造記録のことであり、次の事項が記載されていなければならないものであること。(ただし、ロットを構成しない血液製剤に係る製品を除く。)</p> <p>ア. 製品の名称及びロット番号又は製造番号  イ. 製造工程名及び作業年月日  ウ. 原料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合においては、仕込量)  エ. 資材の名称、管理番号及び使用量  オ. 各製造工程における出来高量並びに理論収量に対する収率  カ. 製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置  キ. 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置  ク. 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認  ケ. 上記のほか、製造作業中に採られた措置  コ. 記録者名及び記録年月日  サ. 生物由来医薬品等に係る製品の製造記録については、上記の事項のほか、次の事項が記載されていなければならないものであること。  (ア) 製造に使用した微生物の株の名称及びその容器ごとに付された番号  (イ) 製造又は試験検査に使用した動物の死体解剖所見  シ. 有効期間又は使用期限の記載が義務づけられている医薬品又は医薬部外品に係る製品の場合にあっては、最終有効期限又は使用期限  ス. 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認  セ. 品質部門が出荷の可否を決定した旨  ソ. その他製品の製造に関する記録として必要な事項  (9) ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合、第3号の「製品の製造に関する記録」として、次の事項が記載されていなければならないものであること。また、この記録は採血された血液と容易に照合できるものであること。  ア. 血液製剤の名称及び血液型  イ. 製造番号及び製造年月日(必要があれば時刻)  ウ. 原料とする血液の特記事項  エ. 製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置  オ. 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置  カ. 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認  キ. 上記のほか、製造作業中に採られた措置  ク. 記録者名及び記録年月日</p>	<p>(5) 第2号の「製造部門の責任者」とは、製造部門の業務を熟知した職員であり、責任者として指定され、当該職員の責務等を第9条第4項の文書に規定された者をいう。</p> <p>(6) <del>(4)</del> 第2号の「ロットごとに製造指図書により」とは、第1号の製造指図書は、原則としてロットごと(ただしロットをと構成しない血液製剤を除く)に発行しなければならないものであること。</p> <p>(7) 第3号の規定は、製造部門内の各工程の作業は、製造指図書に基づいて行なわれなければならないものであることを趣旨とするものであること。</p> <p>(8) 第3号の「その記録」とは、いわゆる製造記録のことであり、次の事項が記載されていなければならないものであること。(ただしロットを構成しない血液製剤に係る製品を除く。)</p> <p>ア. 製品の名称及びロット番号又は製造番号  イ. 製造工程名及び作業年月日  ウ. 原料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合においては、仕込量)  エ. 資材の名称、管理番号及び使用量  オ. 各製造工程における出来高量並びに理論収量に対する収率  カ. 製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置  キ. 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置  ク. 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認  ケ. 上記のほか、製造作業中に採られた措置  コ. 記録者名及び記録年月日  サ. 生物由来医薬品等に係る製品の製造記録については、上記の事項のほか、次の事項が記載されていなければならないものであること。  (ア) 製造に使用した微生物の株の名称及びその容器ごとに付された番号  (イ) 製造又は試験検査に使用した動物の死体解剖所見  シ. 有効期間又は使用期限の記載が義務づけられている医薬品又は医薬部外品に係る製品の場合にあっては、最終有効期限又は使用期限  ス. 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認  セ. 品質部門が出荷の可否を決定した旨  ソ. その他製品の製造に関する記録として必要な事項  (9) ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合、第3号の「製品の製造に関する記録」として、次の事項が記載されていなければならないものであること。また、この記録は採血された血液と容易に照合できるものであること。  ア. 血液製剤の名称及び血液型  イ. 製造番号及び製造年月日(必要があれば時刻)  ウ. 原料とする血液の特記事項  エ. 製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置  オ. 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置  カ. 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認  キ. 上記のほか、製造作業中に採られた措置  ク. 記録者名及び記録年月日</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>た場合において採られた措置            オ. 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置            カ. 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認            キ. 上記のほか、製造作業中に採られた措置            ク. 記録者名及び記録年月日            ケ. 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認            コ. 品質部門が出荷の可否を決定した旨            サ. その他製品の製造に関する記録として必要な事項            (10) 第5号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」とは、次のことをいうものであること。            ア. 製品等及び資材は、明確に区分された場所に保管すること。            イ. 製品等及び容器(製造販売承認書又は公定書において規格及び試験検査の方法が定められているもの)は、種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行うことによって保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。(ロットを構成しない血液製剤に係るものを除く。)            ウ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品等及び資材(表示材料及び包装材料を除く。)は各種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行うことによって保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。            エ. 表示材料の入荷の際は、点検した後に保管すること。点検の結果、不適品とされたものについては、すみやかに廃棄等の措置を採ること。            オ. 表示材料は品目別に区分して保管し、それぞれの保管場所にその品目名を表す表示を行うこと。            カ. 表示材料の記載事項に変更があった場合は、変更前の表示材料についてはすみやかに廃棄等の措置を採ること。            キ. 法に基づく記載事項が表示する容器及び被包については、上記エ.～カ.を適用すること。            ク. 製品等の保管については、それぞれの保管条件に従って品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従って保管すること。            ケ. 原料の保管及び出納について、品目ごと、ロットごとに記載した記録を作成すること。(ロットを構成しない血液製剤に係る原料を除く。)            コ. ロットを構成しない血液製剤に係る原料(原料とする血液を除く。)の保管及び出納について、品目ごと、ロットごとに記載した記録を作成すること。            サ. 製品の保管及び出納について、製品ごと、ロットごとに在庫年月日、在庫数量、保管中に採った措置、出荷年月日、出荷数量及び出荷先を記載した記録を作成すること。(ロットを構成しない血液製剤に係る製品を除く。)            シ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品の保管及び出納について、製品ごと、製造番号ごとに出荷年月日及</p>	<p>ケ. 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認            コ. 品質部門が出荷の可否を決定した旨            サ. その他製品の製造に関する記録として必要な事項            (10) 第5号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」とは、次のことをいうものであること。            ア. 製品等及び資材は、明確に区分された場所に保管すること。            イ. 製品等及び容器(製造販売承認書又は公定書において規格及び試験検査の方法が定められているもの)は、種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行うことによって保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。(ロットを構成しない血液製剤に係るものを除く。)            ウ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品等及び資材(表示材料及び包装材料を除く。)は種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行うことによって保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。            エ. 表示材料の入荷の際は、点検した後に保管すること。点検の結果、不適品とされたものについては、すみやかに廃棄等の措置を採ること。            オ. 表示材料は品目別に区分して保管し、それぞれの保管場所にその品目名を表す表示を行うこと。            カ. 表示材料の記載事項に変更があった場合は、変更前の表示材料についてはすみやかに廃棄等の措置を採ること。            キ. 法に基づく記載事項が表示する容器及び被包については、上記エ.～カ.を適用すること。            ク. 製品等の保管については、それぞれの保管条件に従って品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従って保管すること。            ケ. 原料の保管及び出納について、品目ごと、ロットごとに記載した記録を作成すること。(ロットを構成しない血液製剤に係る原料を除く。)            コ. ロットを構成しない血液製剤に係る原料(原料とする血液を除く。)の保管及び出納について、品目ごと、ロットごとに記載した記録を作成すること。            サ. 製品の保管及び出納について、製品ごと、ロットごとに在庫年月日、在庫数量、保管中に採った措置、出荷年月日、出荷数量及び出荷先を記載した記録を作成すること。(ロットを構成しない血液製剤に係る製品を除く。)            シ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品の保管及び出納について、製品ごと、製造番号ごとに出荷年月日及び出荷先を記載した記録を作成すること。            ス. 資材の保管及び出納について、品目ごと、管理単位ごとに記載した記録を作成すること。            (11) 第10号の「その他製造管理のために必要な業務」とは、例えば、製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りを制限すること等のような業務をいうものであること。ロットを構成しない血液製剤に係る製品にあっては、さらに次のような業務をいうものであること。            ア. 製品について行う抜き取り検査の結果が不適となった場合においては、その原因追及のために必要な措置を採ること。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>び出荷先を記載した記録を作成すること。</p> <p>ス. 資材の保管及び出納について、品目ごと、管理単位ごとに記載した記録を作成すること。</p> <p>(11) 第10号の「その他製造管理のために必要な業務」とは、例えば、製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りを制限すること等のような業務をいうものであること。ロットを構成しない血液製剤に係る製品にあっては、さらに次のような業務をいうものであること。</p> <p>ア. 製品について行う抜き取り検査の結果が不適となった場合においては、その原因追及のために必要な措置を採ること。</p> <p>イ. 微生物により汚染された原料とする血液、設備及び器具等を保健衛生上支障を生ずるおそれのないように、必要な措置を採ること。</p> <p>ウ. 品質部門から報告された原料とする血液、製品の試験検査の結果を製造の各部門に伝達すること。</p>	<p>イ. 微生物により汚染された原料とする血液、設備及び器具等を保健衛生上の支障を生ずるおそれのないように、必要な措置を採ること。</p> <p>ウ. 品質部門から報告された原料とする血液、製品の試験検査の結果を製造の各部門に伝達すること。</p>
<p>(品質管理)</p> <p>第十一条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査(当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。)を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>三 製品(医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第百三十六号)第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。第二十八条第一項において同じ。)について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限(以下単に「有効期間」という。)に一年(放射性医薬品に係る製品にあっては一月)を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</p> <p>四 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 第二号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。</p> <p>六 その他品質管理のために必要な業務</p> <p>2 輸入先国における製造管理及び品質管理</p>	<p>(品質管理)</p> <p>第十四条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p><u>二 前号の検体及び試験検査に用いられる標準品を適正に保管し、重要な検体等については、出納の記録を作成し、これを保管すること。</u></p> <p><u>三 第一号の採取した検体について、製品等についてはロットごとに、又は資材については管理単位ごとに試験検査(当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。)を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</u></p> <p>四 製品(医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第百三十六号)第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。第二十八条第一項において同じ。)について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限(以下単に「有効期間」という。)に一年(放射性医薬品に係る製品にあっては一月)を加算した期間適切な保管条件の下で保管し、<u>出納の記録を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、参考品と同期間、保存品を保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</u>ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</p> <p>五 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、</p>	<p>11. 第11条(品質管理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 品質管理に係る業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項第1号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること。</p> <p>(3) 第1項第1号でいう検体の採取の記録(検体採取記録)には、次の事項が記載されていなければならないものであること。ただし、次の(4)の試験検査記録に記載されている場合には、検体採取記録を別に作成することは要しないこと。</p> <p>ア. 検体名</p> <p>イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号</p> <p>ウ. 検体採取年月日及び採取した者の氏名</p> <p>(4) 第1項第2号の試験検査の記録(試験検査記録)には、次の事項が記載されていなければならないものであること。</p> <p>ア. 検体名</p> <p>イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号</p> <p>ウ. 試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果</p> <p>エ. 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名</p> <p>(5) 上記(4)の試験検査記録は、外部試験検査機関等を利用して試験検査を行う場合においても、当該試験検査に係る製品の製造作業を行う製造所において作成しなければならないものであること。この場合において、(4)中「試験検査を行った者の氏名」に代えて「外部試験検査機関等の名称」を、「試験検査実施年月日」及び「判定をした年月日」に加えて「試験検査依頼年月日」及び「試験検査結果の受理年月日」をそれぞれ記載するようにすること。</p> <p>(6) 第1項第2号の「当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査」とは、当該製造業者等の職員に外部試験検査機関等を利用して試験検査を行わせること又は当該製造業者等の自己の責任で外部試験検査機関等に試験検査を依頼しその結果を判定することを趣旨とするもの</p>	<p>14. 第14条(品質管理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 品質管理に係る業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項第1号でいう検体の採取は、原則として品質管理を行う組織の者品質部門の者が行うものであること。</p> <p>(3) 第1項第1号でいう検体の採取の記録(検体採取記録)には、次の事項が記載されていなければならないものであること。ただし、次の(5-4)の試験検査記録に記載されている場合には、検体採取記録を別に作成することは要しないこと。</p> <p>ア. 検体名</p> <p>イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号</p> <p>ウ. 検体採取年月日及び採取した者の氏名</p> <p>(4) 第1項第2号の重要な検体等とは、検体のうち重要なもの及び標準品のことをいう。重要な検体については、当該検体等の製品の品質保証上の重要性を考慮のうえ、製造業者等が適切に決定すること。</p> <p>(4-5) 第1項第2-3号の試験検査の記録(試験検査記録)には、次の事項が記載されていなければならないものであること。</p> <p>ア. 検体名</p> <p>イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号</p> <p>ウ. 試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果</p> <p>エ. 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名</p> <p>(6-5) 上記(4-5)の試験検査記録は、外部試験検査機関等を利用して試験検査を行う場合においても、当該試験検査に係る製品の製造作業を行う製造所において作成しなければならないものであること。この場合において、(4-5)中「試験検査を行った者の氏名」に代えて「外部試験検査機関等の名称」を、「試験検査実施年月日」及び「判定をした年月日」に加えて「試験検査依頼年月日」及び「試験検査結果の受理年月日」をそれぞれ記載するようにすること。</p> <p>(7-6) 第1項第2-3号の「当該製造業者等の他の試験検査設備</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のものと同等であると認められる場合においては、前項第二号に規定する試験検査(外観検査を除く。)は、輸入した物について輸入先の医薬品等外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質部門に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>3 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。</p>	<p>その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 <del>第三—二—</del>号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。</p> <p><b>七 製品の製造に使用した重要な原料及び資材について、原料についてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量、資材については管理単位毎に所定の試験検査に必要な量を参考品として、製品の有効期間に一年（放射性医薬品に係る製品にあっては一月）を加算した期間、適切な保管条件の下で保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</b></p> <p>八 その他品質管理のために必要な業務</p> <p>2 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のものと同等であると認められる場合においては、前項第三号に規定する試験検査(外観検査を除く。)は、輸入した物について輸入先の医薬品等外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質部門に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>3 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。</p>	<p>であること。<u>これらの方法により試験検査を行う場合においては、あらかじめ外部試験検査機関等と、相互の連絡方法、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件及び検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項について取り決めておくほか、次により行うこと。</u></p> <p>ア. 品質部門において、製品等又は資材ごとに試験検査依頼品目・製品リスト(様式第3-3-1又は様式第3-3-2)を作成し、保存すること。なお、当該リストの記載事項に変更があったときは、その都度修正すること。</p> <p>イ. 試験検査依頼に際しては、試験検査依頼書(様式第3-3-3)とともに検体の規格及び試験検査の方法並びに必要な量の検体を送付するものであること。なお、送付する検体には、次の事項が表示されていること。</p> <p>(ア) 検体名 (イ) ロット番号若しくは製造番号又は管理番号 (ウ) 製造所の名称 (エ) 保管上の注意事項 (オ) その他必要な事項</p> <p>(7) 第1項第3号の「所定の試験検査」とは、製品標準書に記載された試験検査のことをいう。また、「適切な保管条件」とは、原則として当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の市場に出荷されるものの形態(大容量等のやむを得ない場合においては市場に出荷されるものと同様の機能の包装を施した形態)で通常の流通下における保存条件も勘案した適切な条件のことをいうものであること。</p> <p>(8) 第1項第6号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次の事項に該当するものであること。(ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合を除く。)</p> <p>ア. 参考品等の保管 (ア) 第1項第3号の「参考品」については、「製品(GQP省令第9条第2項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。)(以下「最終製品」という。)」以外に、原料及び市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられる資材等のうち、品質を確保する手段として適切なものも参考品として保管する必要があること。なお、参考品は、市場に出荷後の不具合等、将来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用のサンプルとして保管すること。また、最終製品以外の参考品として保管すべきものについては、保健衛生上のリスクを考慮し、製造業者等が自ら決定し、保管条件、保管数等を含め製品標準書等に記載しておくこと。</p> <p>(イ) 最終製品については、参考品のほかに保存品を参考品と同期間保管すること。なお、保存品とは、市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものであること。保存品の包装形態及び保存条件が参考品と同等の場合は、参考品と区別して保管する必要はない。</p> <p>イ. 安定性モニタリング (ア) 製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測</p>	<p>又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査」とは、当該製造業者等の職員に外部試験検査機関等を利用して試験検査を行わせること又は当該製造業者等の自己の責任で外部試験検査機関等に試験検査を依頼しその結果を判定することを趣旨とするものであること。<u>これらの方法により試験検査を行う場合においては、あらかじめ外部試験検査機関等と、第18条に従い相互の連絡方法、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件及び検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項について取り決めて締結しておくほか、次により行うこと。</u></p> <p>ア. 品質部門において、製品等又は資材ごとに試験検査依頼品目・製品リスト(様式第3-3-1又は様式第3-3-2)を作成し、保存すること。なお、当該リストの記載事項に変更があったときは、その都度修正すること。</p> <p>イ. 試験検査依頼に際しては、試験検査依頼書(様式第3-3-3)とともに検体の規格及び試験検査の方法並びに必要な量の検体を送付するものであること。なお、送付する検体には、次の事項が表示されていること。</p> <p>(ア) 検体名 (イ) ロット番号若しくは製造番号又は管理番号 (ウ) 製造所の名称 (エ) 保管上の注意事項 (オ) その他必要な事項</p> <p><del>(8-7)</del> 第1項第<del>3-4</del>号の「所定の試験検査」とは、製品標準書又は同等の文書に記載された試験検査のことをいう。また、「適切な保管条件」とは、原則として当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の市場に出荷されるものの形態(大容量等のやむを得ない場合においては市場に出荷されるものと同様の機能の包装を施した形態)で通常の流通下における保存条件も勘案した適切な条件のことをいうものであること。</p> <p><b>(9) 第1項第7号は、原料及び資材の内、市場に出荷された製品の品質に影響を及ぼすと考えられるもの資材等のうち、品質を確保する手段として適切なものを参考品として保管する必要があることを規定したものであること。</b></p> <p><b>(10) 重要な原料についてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を保管することとし、重要な資材については管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を参考品として保管すること。</b></p> <p>&lt;現行(8)→省令&gt;</p> <p><del>(9-11)</del> ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合、第1項第<del>8-6</del>号の「その他品質管理のために必要な業務」とは、例えば、次のような業務を含むものであること。</p> <p>ア. 試験検査に用いられる試薬試液の製造記録及び品質に係る試験検査の結果等を記載した記録を作成すること。</p> <p>イ. ア. の記録については、その試薬試液を用いて試験検査された製品に係る血液製剤の有効期間の経過後1年間保存すること。ただし、当該血液製剤が他の血液製剤の原料として転用される場合においては、保存期間は転用後の血液製剤の有効期間経過後1年間とする。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。</p> <p>(イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。</p> <p>ウ. 原料等の供給者管理</p> <p>(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。</p> <p>(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。</p> <p>(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていないことをリスクに応じて適切に確認すること。</p> <p style="text-align: right;">＜以下略＞</p>	<p><del>ウ. 原料等の供給者管理</del></p> <p><del>(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。</del></p> <p><del>(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。</del></p> <p><del>(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていないことをリスクに応じて適切に確認すること。</del></p> <p>(12) 第2項は、相互承認協定を締結している国等からの輸入に関する特例について規定したものであること。</p> <p>(13) 第2項の「輸入先国における製造管理及び品質管理に関する基準並びにこれらの基準に対する適合性の評価に関する手続きが我が国のものと同様であると認められる場合」とは、相互承認協定を締結している国等における、当該協定が適用される製造を指すものであること。</p> <p>(14) 第2項の「輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。」の運用に当たっては、外観検査等によって、当該製品の品質に疑義が生じた場合においては、必要な試験検査を第1項第2号の規定に基づき実施する必要があることに留意すること。</p> <p>(15) 第2項第1号の「定期的に確認」を行うに当たっては、輸入先国政府が行う適合性調査の頻度を考慮して、最新の適合性調査の結果を踏まえた確認を行うようにすること。</p> <p>(16) 第2項第4号の「試験検査の記録」には、次の事項が記載されていなければならないものであること。</p> <p>ア. 検体名</p> <p>イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号</p> <p>ウ. 試験検査項目、試験検査実施年月日及び試験検査の結果</p> <p>エ. 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名</p> <p>＜以下略＞</p>
新設	<p><b>(製品品質の照査)</b></p> <p><b>第十五条 製造業者等は、品質保証に係る関わる業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</b></p> <p><b>一 製造工程の一貫性及び製品等の規格の妥当性について検証することを目的として、定期的に又は随時、製品品質の照査を行うこと。</b></p> <p><b>二 前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告し、確認を受けること。</b></p> <p><b>2 製造業者等は、第一項第一号の照査の結果に基づき、製造管理もしくは品質管理に関し改善が必要な場合又はバリデーションを行うことが必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成し、これを保管しなければならない。</b></p>	<p>第2 製造・品質管理業務について</p> <p>GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。</p>	<p>15. 第15条 製品品質の照査</p> <p>(1) 製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。</p> <p>(2) 製品品質の照査は、通例、年1回は実施すること。</p> <p>(3) 製品品質の照査の結果必要と判断した再バリデーションを適時に実施し、また、次期製造に是正措置の結果を適切に反映するために、製品品質の照査は対象期間の終了後、速やかに実施し完了すること。</p> <p>(4) 製品品質の照査は、以下の事項を対象に行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査</li> <li>重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査</li> <li>確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査</li> <li>すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正措置、予防措置の有効性についての照査</li> </ol>



現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査  6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査  7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査  8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査  9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査  10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査  11. 関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況  12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査</p> <p><del>なお、6. 及び 10. は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GMP省令第7条の取決めにに基づき、製造業者が関与するものをいう。</del></p> <p>(5) 製造業者等は、(4) の対象事項 6 及び 10 に関しては、当該製造所に関する情報を、取決めに従い、製造販売業者より適切に入手し、照査すること。</p> <p>(6) 第 1 項 2 号の「製造管理者に対して文書により報告し、確認を受けること」とは、製造管理者は製品照査の結果を上級経営陣に報告されていることを確認することを含むこと。</p>
新設	<p>(安定性モニタリング)</p> <p><b>第十六条</b>  製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を行わせなければならない。</p> <p>一 対象とする製品及びロットを選定し、その必要量を採取すること。</p> <p>二 保存により影響を受けやすい測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えうる測定項目を選定し<u>試験検査を行うこと</u>。</p> <p>三 第一項第二号の結果に基づき、製品の品質への影響を評価すること。</p> <p>四 同項第一号から第三号により実施した記録を作成し保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第三号の評価の結果、測定項目が規格を逸脱した又は逸脱するおそれがあると判明した場合には、<u>取決めに従い、製造販売業者に対して速やかな連絡を実施する等、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成しこれを保管すること。</u></p>	<p>イ. 安定性モニタリング  (ア) 製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管する必要があること。  (イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。</p>	<p>16. 第 16 条 (安定性モニタリング) 関係 (第 39 条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、品質部門に、安定性モニタリングに関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第 1 項第 1 号の「対象とする製品及びロット」並びに「必要量及び採取の方法は、あらかじめ手順書、製品標準書又は同等の文書等に規定しておくこと。</p> <p>(3) 第 1 項第 1 号の規定は、毎年製造される製品については、少なくとも 1 ロット（その年に製造がない場合を除く。）が含まれること。また、<u>製品品質安定性に影響を及ぼす一時的な変更や逸脱の発生したロットも含まれること。</u></p> <p>(4) 第 1 項第 2 号の測定項目は、開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに選定し、あらかじめ手順書、製品標準書等に規定しておくこと。</p> <p>(5) 第 1 項第 2 号の試験検査は、少なくとも 12 ヶ月間隔で実施すること。ただし、安定性モニタリングの目的から考え、有効期間が 3 年に満たない製品については、上記の頻度によらず、適切な間隔で試験検査を実施すること。</p> <p>(6) 第 1 項第 3 号は、第 1 項第 2 号の試験検査の結果、測定項目が規格内で留まっているか又は留まり続けるかどうかを評価することを求めているものであること。</p> <p>(7) 第 1 項第 3 号の<u>評価結果については、品質部門のうち、品質保証に係る業務を担う組織が確認すること。</u></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>(8) 第2項は、第1項第3号の結果、有効期間又はリテスト期間にわたって製品が規格内に留まっていないこと又は留まらないおそれがあると判明した際の、製造販売業者への連絡について規定したものであること。</p> <p>(9) 安定性モニタリングを他の試験検査機関や外部委託業者を利用して自己の責任において行う場合、採取した検体の保存及び試験検査の実施を委託することはできるが、安定性モニタリングの適切な実施に関する責務は製造業者等が有するものであること。</p> <p>(10) 上記(9)の場合、省令第18条に従い、あらかじめ他の試験検査機関や外部委託業者と、相互の連絡方法、安定性モニタリングの委託に関し必要な技術的条件及び採取した検体の運搬時における品質管理の方法等、必要な事項について取り決めておくこと。</p>
新設	<p>(原料等の供給者の管理)</p> <p>第十七条 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる原料及び資材等(以下「原料等」という。)の供給者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 原料等の供給者を承認すること。</p> <p>二 原料等の規格を定めること。</p> <p>三 第2項の取決めを行った供給者における製造及び品質の管理が、適正かつ円滑に行われていることを適切に確認すること。</p> <p>2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、重要な原料等の供給者と製造及び品質に関する取決めを締結させなければならない。<del>を行わせなければならない。</del></p>	<p>ウ. 原料等の供給者管理</p> <p>(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。</p> <p>(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。</p> <p>(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。</p>	<p>17. 第17条(原料等の供給者管理)関係(第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、品質保証に係る業務を担う組織及びあらかじめ指定した者に、適切に、原料及び資材等(以下「原料等」という。)の供給者の管理に係る業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項第3号の「適切に確認する」とは、原料等が製品品質に及ぼす影響の程度並びに供給者のリスクに応じて計画的かつ適切に、書面による確認又は実地による監査を実施するものであること。</p> <p>(3) 第2項の「取決め」において、供給者における変更に関する連絡方法等の品質に関する事項については、品質保証に係る業務を担う組織が確認する必要がある。</p> <p>(4) 第2項の「重要な原料等」とは、品質確保のために重要な原料及び資材を意味し、リスクに応じて品質部門によりあらかじめ定められたものを指す。</p>
新設	<p>(外部委託業者の管理)</p> <p>第十八条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一. 外部委託業者の適性や能力を監査などにより確認したうえで、承認すること。</p> <p>二. 外部委託業者と、取決めを締結すること。<del>取決めを行うこと。</del></p> <p>三. 前号の取決めを行った外部委託業者における外部委託作業が、適正かつ円滑に行われていることを適切に確認すること。必要に応じて改善の指示をすること。</p>	新設	<p>18. 第18条(外部委託業者の管理)関係</p> <p>(1) 製品品質に影響する作業を外部委託業者に委託する際に必要な業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 「製品品質に影響する作業」とは、製品の品質確保のために重要な作業を意味し、リスクに応じて品質部門によりあらかじめ定められたものを指す。これには、外部試験検査機関が含まれる。</p> <p>(3) 第1号は外部委託業者の承認に先立ち、その業者の適格性を書面又は実地による監査などにより確認することを規定しているものであること。</p> <p>(4) 第2号の取<del>り</del>決めには、以下を含むこと。 ア. 委託作業内容に関する事項</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>イ. 委託した作業に対する委託者及び受託者の責任の範囲に関する事項</p> <p>ウ. 連絡の方法（連絡の担当者に関する情報を含む）に関する事項</p> <p>エ. 委託した作業に関する変更又は逸脱の連絡に関する事項</p> <p>オ. 委託する作業に関する技術的要件に関する事項、<u>外部試験機関にあっては、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件、検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項及び製造業者等から当該外部試験機関への技術移転に関する事項</u></p> <p>カ. その他必要な事項</p> <p>(5) 第3号は外部委託業者の実施する業務が適切に行われていることを、委託作業内容の製品品質への影響を考慮し、定期的及び必要な場合には随時確認し、必要に応じて改善を指示するほか、その結果を確認すべきことを規定しているものであること。</p>
<p>(製造所からの出荷の管理)</p> <p>第十二条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <p>2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。</p>	<p>(製造所からの出荷の管理)</p> <p>第十九条 製造業者等は、<u>品質保証に係る業務を担う組織</u>に、手順書等に基づき、<u>ロットごとに、製造・品質関連業務が適切に実施されたこと製造管理及び品質管理の結果</u>を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <p>2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。</p>	<p>12. 第12条(製造所からの出荷の管理)関係(第3 2 条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、品質部門に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 製造所からの製品の在庫は、試験検査の結果が判明し、出荷の可否の決定をした後に行うことが原則であるが、製造所から専ら同一製造業者等の製品等又は資材の保管のみを行う包装等区分製造所へは、試験検査の結果が判明する前に出庫することができること。この場合、包装等区分製造所における出荷の可否の決定の際に当該二製造所を包括して評価すること。</p> <p>(3) 第1項の「製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する」とは、製造(保管業務を含む。)された製品については、製造管理状況及び品質管理状況を正確に把握したうえで出荷の可否を決定するものであり、この決定のなされていない製品を製造業者等は出荷してはならないものであること。</p> <p>(4) 第2項の「業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する」とは、業務の内容と実務経験及び教育訓練等とを照らし合わせた上でその業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者であることを製造業者等として判断していることを趣旨とするものであること。</p>	<p>9. 第19条(製造所からの出荷の管理)関係(第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、<u>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</u>に、<u>製造・品質関連業務が適切に実施されたこと製造管理及び品質管理の結果</u>を適正に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 製造所からの製品の在庫は、試験検査の結果が判明し、出荷の可否の決定をした後に行うことが原則であるが、製造所から専ら同一製造業者等の製品等又は資材の保管のみを行う包装等区分製造所へは、試験検査の結果が判明する前に出庫することができること。この場合、包装等区分製造所における出荷の可否の決定の際に当該二製造所を包括して評価すること。</p> <p>(3) 第1項の「<u>製造・品質関連業務が適切に実施されたこと製造管理及び品質管理の結果</u>を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する」とは、製造(保管業務を含む。)された製品については、<u>製造・品質関連業務の実施状況製造管理状況及び品質管理状況</u>を正確に把握したうえで出荷の可否を決定するものであり、この決定のなされていない製品を製造業者等は出荷してはならないものであること。</p> <p>(4) 第2項の「業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する」とは、業務の内容と実務経験及び教育訓練等とを照らし合わせた上でその業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者であることを製造業者等として判断していることを趣旨とするものであること。</p>
<p>(バリデーション)</p> <p>第十三条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。</p> <p>イ 当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合</p> <p>ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p>	<p>(バリデーション)</p> <p>第二十条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。</p> <p>イ 当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合</p> <p>ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p>	<p>13. 第13条(バリデーション)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、バリデーションに関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) 第1項第1号のバリデーションは、「バリデーシ</p>	<p>20 第20条(バリデーション)関係(第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者が、あらかじめ指定した者に、バリデーションに関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、<u>製造所のバリデーション全体に責任を負う者であり、すなわちバリデーション基準でいうバリデーション責任者をいうものであること。</u></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>ニ バリデーシヨンの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーシヨンの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>ニ バリデーシヨンの計画及び結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、承認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーシヨンの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>ン基準」に従って行うこととする。</p> <p>(4) 第1項第1号イの「新たに医薬品(医薬部外品)の製造を開始する場合」とは、当該製造所においてその医薬品(医薬部外品)の製造を初めて行おうとする場合をいうものであること。</p> <p>(5) 第1項第1号ロの「製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合」とは、原料、資材、製造工程、構造設備等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすことが予想される変更を行おうとする場合をいうものであること。</p> <p>(6) 第1項第1号ハの「その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合」とは、第1項第1号イ及びロ以外の「バリデーシヨン基準」に掲げる場合が含まれるものであること。</p>	<p>(3) 第1項の「あらかじめ指定した者」は、あらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第9条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(4) 第1項第1号のバリデーシヨンは、「バリデーシヨン基準」に従って行うこととする。</p> <p>(5) 第1項第1号イの「新たに医薬品(医薬部外品)の製造を開始する場合」とは、当該製造所においてその医薬品(医薬部外品)の製造を初めて行おうとする場合をいうものであること。</p> <p>(6) 第1項第1号ロの「製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合」とは、原料、資材、製造工程、構造設備等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすことが予想される変更を行おうとする場合をいうものであること。</p> <p>(7) 第1項第1号ハの「その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合」とは、第1項第1号イ及びロ以外の「バリデーシヨン基準」に掲げる場合が含まれるものであること。</p> <p>(8) 第1項第2号は、バリデーシヨンの計画および結果を、文書により品質保証に係る業務を担う組織に対して報告し、承認を受けることを規定したものであること。</p>
<p>(変更の管理)</p> <p>第十四条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。</p>	<p>(変更の管理)</p> <p>第二十一条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該変更による製品の品質及び製造販売承認事項への影響を評価すること。</p> <p>二 当該変更により製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合においては、取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡し、承認を受けること。</p> <p>三 第一号の評価の結果及び第二号の確認の結果をもとに変更を行うことについて承認すること。</p> <p>四 前第一～三号の実施状況を製造管理者に報告すること。</p> <p>五 第二号に係る変更を実施した場合は、製造販売業者に報告すること。</p> <p>六 当該変更を実施した後に、製品の品質への影響及び変更の目的が達成されたことを確認するための評価を行うこと。</p> <p>七 前第一～六号に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 二 製造業者等は、前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>14. 第14条(変更の管理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、変更の管理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係る製品の品質に影響を及ぼすおそれのあるすべての変更について適用されるものであること。</p> <p>(4) 変更後に製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、変更に係る実生産規模での確認を含めて、変更に係る影響の程度を評価すべきであること。</p> <p>(5) 第2号の規定は、品質部門の承認を受けた変更を実施するに際して、その変更によって影響を受けるすべての文書が確実に改訂され、関連する職員に教育訓練等を通じてその内容が徹底されることを確保することを趣旨とするものであること。</p>	<p>21. 第214条(変更の管理)関係(第3932条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、品質保証に係る業務を担う組織あらかじめ指定した者に、変更の管理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(2-3) 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係る製品の品質に影響を及ぼすおそれのあるすべての変更及び製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更について適用されるものであること。</p> <p>(3) (2)の変更は、製造販売承認書に記載している外部試験検査機関等の外部委託業者における変更を含む。</p> <p>(4) 「製造販売承認事項」は、MFを含むものであること。</p> <p>(5) 第2号「取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡」は、製造所が製品の品質若しくは製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる変更を自ら行う場合並びに原材料の供給者や外部委託業者等が行うことを把握した場合に、当該変更が行われる前に製造販売業者が変更内容を評価できるようあらかじめ行う連絡について規定したものであり、省令第6条の取決めに従い行うこと。</p> <p>(6) 原薬の製造業者等における(2)に係る変更は、製剤の製造業者等に適切に伝達される必要がある。情報伝達の方法は、製造販売業者を介した連絡と製造販売業者を介さない連絡の方法がある。連絡の方法は、第6条の取決めで取り決められる必要がある。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>(7-4) 第6号の「評価」は、変更後に製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、変更に係る実生産規模での確認を含めて、変更に係る影響の程度の評価を含むこと。<del>を評価すべきであること。</del></p> <p>(8-5) 第2項の規定は、品質保証に係る業務を担う組織品質部門の承認を受けた変更を実施するに際して、その変更によって影響を受けるすべての文書が確実に改訂され、関連する職員に教育訓練等を通じてその内容が徹底されることを確保することを趣旨とするものであること。</p>
<p>(逸脱の管理) 第十五条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録すること。 二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。 イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。 ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。 ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p>	<p>(逸脱の管理) 第二十二條 製造業者等は、<del>製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)</del>が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 <u>製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)</u>の内容を記録し、<u>すること。</u><del>影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</del></p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p><u>イ 逸脱の原因究明を行うこと。</u><del>逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</del></p> <p><u>ロ 製造販売業者に報告すること。</u></p> <p><u>ハ 是正措置及び予防措置を採ること。</u></p> <p><u>ニ イ～ハに係る内容についてロイに規定する評価の結果及び措置について</u>記録を作成し、保管するとともに、<u>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</u>に対して文書により報告すること。</p> <p><u>ホ ニの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。</u></p> <p>2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織品質部門に、手順書等に基づき、前項第一号及び第二号ニ前項第二号ハにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、前項第二号の確認結果の記録を同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p>	<p>15. 第15条(逸脱の管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、逸脱の管理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) 第1項第1号の規定は、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係るすべての逸脱について適用されるものであること。</p> <p>(4) 第1項第2号の規定は、すべての逸脱のうち、製造業者等が重大な逸脱と判断した場合に実施する業務であること。</p> <p>(5) 第1項第2号イの評価及び所要の措置は、重要な業務であるため、品質部門への報告、品質部門による確認を求めているものであること。</p> <p>(6) 第2項の規定は、製造管理者又は責任技術者が第5条第1項第2号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理者又は責任技術者への報告を求めているものであること。</p> <p>(7) 重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、原則、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価すべきであること。</p>	<p>22. 第2245条(逸脱の管理)関係(第3932条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、逸脱の管理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、逸脱の管理に係る業務が円滑に行われるよう管理し、逸脱の管理全体に責任を負う者であり、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第96条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) 第1項第1号の規定は、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係るすべての逸脱について適用されるものであること。</p> <p>(4) 第1項第1号の「影響調査」とは、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、製品品質への影響の他、製造管理及び品質管理の方法にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定すること。</p> <p>(5-4) 第1項第2号の規定は、すべての逸脱のうち、製造業者等が重大な逸脱と判断した場合に実施する業務であること。</p> <p>(6) 第1項第二号ロニの連絡は、第6条の取決めに従い行うこと。</p> <p>(7) 第1項第2号ハの「予防措置」は、逸脱の内容により、必要に応じて実施すること。</p> <p>(8) 第1項第2号ハの「是正措置及び予防措置」は有効性を評価すること。</p> <p>(9-5) 第1項第2号イ～ハの業務イの評価及び所要の措置は、重要な業務であるため、品質保証に係る業務を担う組織品質部門への報告、品質保証に係る業務を担う組織品質部門による確認を求めているものであること。</p> <p>(10-6) 第2項の規定は、製造管理者又は責任技術者が第85条第1項第42号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>者又は責任技術者への報告を求めているものであること。</p> <p>(11-7) 重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、原則、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価することすべきであること。</p>
<p>(品質等に関する情報及び品質不良等の処理)</p> <p>第十六条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採ること。</p> <p>二 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。</p> <p>三 前号の報告により、品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。</p>	<p>第二十三条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、<del>その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、</del>あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 <u>当該品質情報の内容を記録すること。</u></p> <p>二 <del>—</del> <u>当該品質情報に係る事項の原因が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。</u> <del>—</del></p> <p>三 <u>前号の原因の究明の結果、製造管理及び又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置所要の措置を採ること。</u></p> <p>四 <u>第一号から第三号に係る事項—当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織品質部門に対して文書により速やかに報告すること。</u></p> <p>五 <del>三—</del> <u>前号の報告により、品質保証に係る業務を担う組織品質部門の確認を受けること。</u></p> <p>六 <u>製造販売業者との取決めにに基づき、当該品質情報に係る製造販売業者に対して前号の確認を受けた内容について、文書により報告すること。</u></p> <p>2 製造業者等は、前項第五三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、<u>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</u>に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。</p>	<p>16. 第16条(品質等に関する情報及び品質不良等の処理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、製品に係る品質等の情報を得たときの処理及び品質不良等が判明した際の処理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項第1号の規定は、当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除いて、製品に係る品質等に係るすべての情報について適用されるものであること。</p> <p>(3) 第1項の「製品に係る品質等」とは、資材に係る品質についても含むものであること。</p> <p>(4) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(5) 第1項第2号の「当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置」とは、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 品質情報の内容</p> <p>(ア) 品質情報対象製品の名称、剤型(原薬に係る製品にあつては不要)、包装形態及びロット番号又は製造番号</p> <p>(イ) 品質情報の発生日月、発生場所及び申出者の住所及び氏名</p> <p>(ウ) 品質情報の内容及び申出経緯</p> <p>イ. 原因究明の結果</p> <p>(ア) 品質情報に係る製品の調査結果(調査した市場名、流通状況、使用状況等)</p> <p>(イ) 参考品の調査結果</p> <p>(ウ) 試験検査記録の調査結果</p> <p>(エ) 製造記録、保管記録及び衛生管理記録の調査結果</p> <p>ウ. 原因究明の結果に基づく判定</p> <p>エ. 改善措置の状況</p> <p>(6) 第1項第1号の原因究明及び改善等所要の措置は重要な業務であるため、品質部門への報告、品質部門による確認を求めているものであること。</p> <p>(7) 第2項の規定は、製造管理者又は責任技術者が第5条第1項第2号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理者又は責任技術者への報告を求めているものであること。</p>	<p>23. 第23条(品質等に関する情報及び品質不良等の処理)関係(第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、製品に係る品質等の情報を得たときの処理及び品質不良等が判明した際の処理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 「品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)」とは、製造販売業者、使用者、医療機関、原材料等の供給者、他の製造業者、海外における関連情報等製造業者で入手した品質等に関する情報であり、関連する情報は適切に入手できるようなシステムを確立する必要があること。</p> <p>(3) 第1項の「製品に係る品質等」とは、資材に係る品質についても含むものであること。</p> <p>(4) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、<u>品質情報及び品質不良等の処理に係る業務が円滑に行われるよう管理し、品質情報及び品質不良等の処理全体に責任を負う者であり、品質情報及び品質不良等の処理に係る業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第96条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。</u></p> <p>(5) 第1項第2号は改善の必要性及び効果的な改善の検討のため、原因究明が必要であることを述べたものであること。</p> <p>(6) 第1項第3号は品質情報の検討の結果、必要な場合には適切に改善を実施すべきことを規定したものであること。当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合であっても、<u>必要な場合には、原料等の供給者等に対して原因究明及び改善等所要所用の指示を行うとともに、その結果を確認すること。</u></p> <p>(7) <del>第1項第2号の「当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置」とは、次の事項をいうものであること。</del> <u>第1項第4号の記録には次の事項を含むものであること。</u></p> <p>ア. 品質情報の内容</p> <p>(ア) 品質情報対象製品の名称、<u>剤形剤型</u>(原薬に係る製品にあつては不要)、包装形態及びロット番号又は製造番号</p> <p>(イ) 品質情報の発生日月、発生場所及び申出者の住所及び氏名</p> <p>(ウ) 品質情報の内容及び申出経緯</p> <p>イ. 原因究明の結果</p> <p>(ア) 品質情報に係る製品の調査結果(調査した市場名、流通状況、使用状況等)</p> <p>(イ) 参考品の調査結果</p> <p>(ウ) 試験検査記録の調査結果</p> <p>(エ) 製造記録、保管記録及び衛生管理記録の調査結果</p> <p>ウ. 原因究明の結果に基づく判定</p> <p>エ. 改善措置の状況</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>(<del>8—6—</del>) <b>第1項第4及び5号</b>の原因究明及び改善等所要の措置は重要な業務であるため、<b>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</b>への報告、<b>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</b>による確認を求めているものであること。</p> <p>(<del>9</del>)第1項第6号は第6条の取り決めに基づき、品質情報の処理の結果を製造販売業者に報告すべきことを規定したものであること。</p> <p>(<del>107—</del>)第2項の規定は、製造管理者<b>又は責任技術者</b>が第65条第1項第42号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理者<b>又は責任技術者</b>への報告を求めているものであること。</p>
<p>(回収処理)            第十七条 製造業者等は、製品の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 回収した製品を保管する場合には、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。</p> <p>二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。ただし、当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合には、この限りでない。</p>	<p>(回収処理)            第二十四条 製造業者等は、<b>製品の品質等に関する理由により</b>回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、<b>手順書等</b>に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 回収した製品を保管する場合には、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。</p> <p>二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、<b>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</b>及び製造管理者に対して文書により報告すること。<del>ただし、当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合には、この限りでない。</del></p>	<p>17. 第17条(回収処理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、回収処理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 医薬品又は医薬部外品の回収処理については、その製造販売を行う製造販売業者が、G Q P 省令の規定に基づき行うものであり、かかる回収に係る業務については、製造販売業者の指示に従うこと。</p> <p>(3) 原薬に係る製品の回収処理については、当該原薬に係る製品の製造業者等が、この条の規定に基づき行うものであること。</p> <p>(4) 第1項の「製品の品質等」とは、資材に係る品質についても含むものであること。</p> <p>(5) 第1号の規定は、その回収が当該製造所に起因するものであるか否かにかかわらず、当該製品に関して回収が行われる場合において適用されるものであること。</p> <p>(6) 第1号の「一定期間」とは、回収した製品の処置が決定するまでの期間をいうものであること。</p> <p>(7) 第2号の規定は、当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、当該製品に関して回収が行われる場合において適用されるものであること。</p> <p>(8) 第2号の「回収処理記録」とは、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 回収の対象となった製品に係る医薬品又は医薬部外品の製造販売業者名</p> <p>イ. 製造販売業者からの回収に係る業務の指示内容</p> <p>ウ. 回収の対象となった製品に係る医薬品又は医薬部外品の名称、剤型(原薬に係る製品にあっては不要)、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号</p> <p>エ. 回収の結果</p> <p>(9) 第2号の規定は、製造管理者又は責任技術者が第5条第1項第2号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理者又は責任技術者への報告を求めているものであること。</p>	<p>24. <b>第24条</b>(回収処理)関係(<b>第39条</b>において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、回収処理に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) <b>本条でいう回収とは、法第68条の9の規定の他、法第80条第1項に規定する輸出用医薬品又は医薬部外品の製造業者が行う医薬品又は医薬部外品たる製品(中間製品、原薬を含む。)の回収(以下「製品の回収」という。)をいう。</b></p> <p>(3) <b>市場出荷された製品医薬品又は医薬部外品の回収処理については、原則としてその製造販売を行う製造販売業者が、G Q P 省令の規定に基づき行うものであり、かかる回収に係る業務については、製造販売業者の指示に従うこと。本条では、製造販売業者その他の者から回収品の保管を依頼された場合か製造業者自らが回収を行う場合かを問わず、回収品と当該製造所の製品その他回収品以外の製品等との混同がないよう、製造業者の責任において適切な管理を求めるものであること。</b></p> <p>(4) <del>原薬、中間製品及び法第80条第1項に規定する輸出用医薬品に係る製品の回収処理については、当該原薬等に係る製品の製造業者等が、この条の規定に基づき行うものであること。</del></p> <p>(5) <del>第1項の「製品の品質等」とは、資材に係る品質についても含むものであること。</del></p> <p>(5) 第1号の規定は、その回収が当該製造所に起因するものであるか否かにかかわらず、当該製品に関して回収が行われる場合において適用されるものであること。</p> <p>(6) 第1号の「一定期間」とは、回収した製品の処置が決定するまでの期間をいうものであること。</p> <p>(7) 第2号の規定は、当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、当該製品に関して回収が行われる場合において適用されるものであること。</p> <p>(8) 第2号の「回収処理記録」とは、次の事項をいうものであること。</p> <p>ア. 回収の対象となった製品に係る<b>責任を有する者(例えば、製品の回収にあっては、医薬品又は医薬部外品の製造販売業者の名称、原薬の回収にあっては、製造業者の名称等)医薬品又は医薬部外品の製造販売業者名</b></p> <p>イ. <b>製造販売業者からの回収に係る業務の指示内容自ら回収する場合以外の場合にあっては、ア. の者からの回収に係る業務の指示(依頼)内容</b></p> <p>ウ. 回収の対象となった製品に係る<b>製品等の範囲、数量等を明確化する情報(例えば、製品の回収にあっては、当該製品に係る医</b></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
			<p>薬品又は医薬部外品の名称、<b>剤形剤型</b>(原薬に係る製品にあっては不要)、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号)            工. 回収の結果 (<b>回収数量、処分方法、ア. の者への報告事項等</b>)            (9) 第2号の規定は、製造管理者<b>又は責任技術者</b>が第5条第1項第2号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理者<b>又は責任技術者</b>への報告を求めているものであること。</p>
<p>(自己点検)            第十八条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。            一 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。            二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。            三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。            2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>(自己点検)            第二十五条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。            一 当該製造所における製品の<b>製造・品質関連業務製造管理及び品質管理</b>について定期的に自己点検を行うこと。  <u>二 自己点検の結果を、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</u>            三 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。            四 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。            2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、<b>製造・品質関連業務製造管理又は品質管理</b>に関し改善が必要な場合においては、<b>是正措置及び予防措置</b>の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>18. 第18条(自己点検)関係(第32条において準用する場合を含む。)            (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、自己点検に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。            (2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。            (3) 原則として、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないこととすることが望ましいこと。            (4) 第1項第1号の「製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと」とは、当該製造所において製品の製造・品質管理業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていないものではないものであること。            ア. GMP組織図            イ. 製造管理者又は責任技術者の業務            ウ. 職員            エ. 製品標準書            オ. 衛生管理基準書            カ. 製造管理基準書            キ. 品質管理基準書            ク. 製造所からの出荷の管理、バリデーション、第14条の変更の管理、第15条の逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理並びにその他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順に関する文書            ケ. 構造設備            コ. 製造管理(製造部門)に関する業務            サ. 品質管理(品質部門)に関する業務            シ. 製造所からの出荷の管理に関する業務            ス. バリデーションに関する業務            セ. 変更の管理に関する業務            ソ. 逸脱の管理に関する業務            タ. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する業務            チ. 回収処理に関する業務            ツ. 従前の自己点検の結果に基づき採られた改善措置            テ. 教育訓練に関する業務            ト. 文書及び記録の管理に関する業務            原薬に係る製品を製造する場合においては、次の事項も含むこと。            ア. 原薬に係る製品の品質管理に関する業務            イ. 原薬に係る製品に係る文書及び記録の管理に関する</p>	<p>25. 第<b>25</b>18条(自己点検)関係(第<b>39</b>32条において準用する場合を含む。)            (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、自己点検に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。            (2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第<b>96</b>条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと。            (3) 原則として、自己点検を行う職員は、自らが従事している業務に係る自己点検を担当しないこととすることが望ましいこと。            (4) 第1項第1号の「当該製造所における製品の<b>製造・品質関連業務製造管理及び品質管理</b>について定期的に自己点検を行うこと。」とは、当該製造所において<b>製品の製造・品質関連業務製造・品質管理業務</b>が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていないものではないものであること。  <b>なお、これら事項の確認には、文書及び記録の完全性の確保状況の確認並びに、製造販売承認事項の遵守状況の確認を含むこと。</b>            ア. GMP組織図            イ. 製造管理者<b>又は責任技術者</b>の業務            ウ. 職員            エ. 製品標準書<b>又は同等の文書</b>            オ. <b>第11条の手順衛生管理基準書</b>  <del>カ. 製造管理基準書</del>  <del>キ. 品質管理基準書</del>  <del>ク. 製造所からの出荷の管理、バリデーション、第14条の変更の管理、第15条の逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理並びにその他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順に関する文書</del>            カ. <del>ケ.</del> 構造設備            キ. <del>コ.</del> 製造管理(<b>製造部門</b>)に関する業務            ク. <del>サ.</del> 品質管理(<b>品質部門</b>)に関する業務            ケ. <b>品質保証に関する業務</b>            コ. <b>製品品質の照査に関する業務</b>            サ. <b>安定性モニタリングに関する業務</b>            シ. <b>原料等の供給者管理に関する業務</b>            ス. <b>外部委託業者の管理に関する業務</b>            セ. 製造所からの出荷の管理に関する業務            ソ. バリデーションに関する業務            タ. 変更の管理に関する業務            チ. 逸脱の管理に関する業務</p>



現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>業務 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。 ア. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造所の構造設備 イ. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造管理(製造部門)に関する業務 ウ. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の教育訓練に関する業務 生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。 ア. 生物由来医薬品等に係る製品の製造所の構造設備 イ. 生物由来医薬品等の製造管理(製造部門)に関する業務 ウ. 生物由来医薬品等の品質管理(品質部門)に関する業務 エ. 生物由来医薬品等の教育訓練に関する業務 オ. 生物由来医薬品等の文書及び記録の管理に関する業務 カ. 生物由来製品の記録の保管の特例に関する業務 (5) 第1項第2号の「自己点検の結果」には、次の事項を含むものであること。 ア. 実施年月日 イ. 自己点検の結果に基づく判定 ウ. 改善が必要な場合の改善勧告</p>	<p>ツ. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する業務 テ. 回収処理に関する業務 ト. 従前の自己点検の結果に基づき採られた改善措置 ナ. 教育訓練に関する業務 ニ. 文書及び記録の管理に関する業務</p> <p>原薬に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。 ア. 原薬に係る製品の品質管理に関する業務 イ. 原薬に係る製品に係る文書及び記録の管理に関する業務</p> <p>無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。 ア. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造所の構造設備 イ. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造管理(製造部門)に関する業務 ウ. 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の教育訓練に関する業務</p> <p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、次の事項も含むこと。 ア. 生物由来医薬品等に係る製品の製造所の構造設備 イ. 生物由来医薬品等の製造管理(製造部門)に関する業務 ウ. 生物由来医薬品等の品質管理(品質部門)に関する業務 エ. 生物由来医薬品等の教育訓練に関する業務 オ. 生物由来医薬品等の文書及び記録の管理に関する業務 カ. 生物由来製品の記録の保管の特例に関する業務</p> <p>(5) 第1項第2号の「自己点検の結果」には、次の事項を含むものであること。 ア. 実施年月日 イ. 自己点検の結果に基づく判定 ウ. 改善が必要な場合の改善勧告</p>
<p>(教育訓練) 第十九条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。 一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>(教育訓練) 第二十六条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。 一 <u>製造・品質関連業務</u>製造・品質管理業務に従事する職員に対して、<u>製造管理及び品質管理に関する</u>必要な教育訓練を計画的に実施すること。 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。 <u>四 定期的に教育訓練の実効性を評価し、必要な改善措置を採るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</u></p>	<p>19. 第19条(教育訓練)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、教育訓練に関する業務を行わせることを規定したものであること。 (2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において規定しておくこと。 (3) 第1項第1号の「職員」とは、製造・品質管理業務に従事する職員並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者(保守及び清掃作業員を含む。)をいうものであること。 (4) 第1項第1号の「教育訓練」とは、理論的教育と実地訓練からなるものであること。 (5) 第1項第1号の「製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練」とは、作業の種類に応じ、次の事項を含むものであること。 ア. GMP概論(関係法令を含む。) イ. 衛生管理概論</p>	<p>26. 第26<del>19</del>条(教育訓練)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、教育訓練に関する業務を行わせることを規定したものであること。 (2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第9<del>6</del>条第4項の規定に基づく文書において規定しておくこと。 (3) 第1項第1号の「職員」とは、<u>製品の製造・品質関連業務</u>製造・品質管理業務に従事する職員並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者(保守及び清掃作業員を含む。)をいうものであること。 (4) 第1項第1号の「教育訓練」とは、理論的教育と実地訓練からなるものであること。 (5) 第1項第1号の「<u>製造管理及び品質管理に関する</u>必要な教育訓練」とは、作業の種類に応じ、次の事項を含むものであること。 ア. GMP概論(関係法令を含む。) イ. 衛生管理概論</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>ウ. 当該製造業者等(又は製造所)におけるGMPの概要            エ. 実際に実施する作業に関連する事項(実地訓練を含む。)</p> <p>(6) 生物由来医薬品等に係る製品を取り扱う場合においては、上記に加え次に掲げる業務を行うこと。            ア. 職員に対して、細菌学、ウイルス学、生物検定法、化学、医学、免疫学、獣医学等の生物由来等医薬品の製造管理及び品質管理を適正に実施するための必要な教育訓練。            イ. 無菌区域並びに感染性又は感染性の高い資材を扱う区域等、汚染に対する注意が必要となる区域で業務に従事する職員に対して、バイオハザード等についての特別な教育訓練。</p> <p>(7) 第1項第1号の「計画的に実施すること」とは、教育訓練の実効性を定期的に評価したうえで計画的に実施するとの趣旨であること。            (8) 第1項第2号の「報告」には、次の事項を含むものであること。            ア. 実施年月日            イ. 教育訓練の内容            ウ. 教育訓練を受けた者の氏名            エ. 教育訓練を行った者の氏名</p>	<p>ウ. 当該製造業者等(又は製造所)におけるGMPの概要            エ. 実際に実施する作業に関連する事項(実地訓練を含む。)</p> <p>(6) 生物由来医薬品等に係る製品を取り扱う場合においては、上記に加え次に掲げる業務を行うこと。            ア. 職員に対して、細菌学、ウイルス学、生物検定法、化学、医学、免疫学、獣医学等の生物由来等医薬品の製造管理及び品質管理を適正に実施するための必要な教育訓練。            イ. 無菌区域並びに感染性又は感染性の高い資材を扱う区域等、汚染に対する注意が必要となる区域で業務に従事する職員に対して、バイオハザード等についての特別な教育訓練。</p> <p>(7) 第1項第1号の「計画的に実施すること」とは、(4)～(6)の教育訓練について、それぞれ必要な者が必要な時期に教育訓練を受けられるよう計画を立て、実行するとの趣旨であり、当該計画の策定は第4号の定期的な評価の結果を踏まえて行うこと。教育訓練の実効性を定期的に評価したうえで計画的に実施するとの趣旨であること。</p> <p>(8) 第1項第2号の「報告」には、次の事項を含むものであること。            ア. 実施年月日            イ. 教育訓練の内容            ウ. 教育訓練を受けた者の氏名            エ. 教育訓練を行った者の氏名            オ. 教育訓練を受けた者の理解度その他の実効性の評価</p> <p>(9) 第1項第4号の「定期的に教育訓練の実効性を評価」とは、従業員が担当の業務や職責を熟知し、遂行する能力があるかの評価並びにするとともに、その実態等から、現在の教育訓練システムが有効なものとなっているかを、予め定めた期間で評価することによって、必要に応じ教育訓練システムを改善することである。することであること。</p>
<p>(文書及び記録の管理)            第二十条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わなければならない。            一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行うこと。            二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。            三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。</p>	<p>(文書及び記録の管理)            第二十七条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書に基づき、次に掲げる事項を行わなければならない。            一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、<u>手順書等に基づき</u>承認、配付、保管等を行うこと。            二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。            三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。            2 製造業者等は、<u>手順書に基づき、文書及び記録の完全</u></p>	<p>20. 第20条(文書及び記録の管理)関係(第32条において準用する場合を含む。)            (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、この省令に規定する文書及び記録の管理に関する業務を行わなければならないことを規定したものであること。            (2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。            (3) 手順書等を作成し、又は改訂したときには、第2号の規定に基づき、作成の責任者及び年月日又は改訂の責任者、年月日、内容及び理由をそれぞれの文書に記載しておくこと。</p>	<p>27. 第2720条(文書及び記録の管理)関係(第3932条において準用する場合を含む。)            (1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、この省令に規定する文書及び記録の管理に関する業務を行わなければならないことを規定したものであること。            (2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第96条第4項の文書において適切に規定しておくこと。            (3) 手順書等を作成し、又は改訂したときには、第2号の規定に基づき、作成の責任者及び年月日又は改訂の責任者、年月日、内容及び理由をそれぞれの文書に記載しておくこと。            (4) 第2項は、<u>第11条の手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保することを求めるものであること。</u></p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>第二節 原薬の製造管理及び品質管理 (品質管理) 第二十一条 製造業者等(原薬に係る製品の製造業者等に限る。次条において同じ。)は、第十一条第一項第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。</p> <p>一 有効期間に代えてリテスト日(製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらかじめ試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。)が設定されている製品にあつては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間</p> <p>二 前号に掲げるもの以外の製品にあつては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間</p>	<p><u>性を確保すること。</u></p> <p><b>第二節 原薬の製造管理及び品質管理</b> (品質管理) 第二十八条 製造業者等(原薬に係る製品の製造業者等に限る。次条において同じ。)は、<del>第十四</del><del>十一</del>条第一項第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>一. 有効期間に代えてリテスト日(製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらかじめ試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。)が設定されている製品にあつては、<u>当該ロットのリテスト日までの期間若しくは当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間</u><u>のいずれか遅い日までの期間</u></p> <p>二. 前号に掲げるもの以外の製品にあつては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間</p>	<p>21. 第21条(品質管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1) 原薬に係る製品の製造業者等の品質管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。</p>	<p>28. 第28条(品質管理)関係(第3932条において準用する場合を含む。) (1)原薬に係る製品の製造業者等の品質管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。</p>
<p>(文書及び記録の管理) 第二十二条 製造業者等は、第二十条第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品に係るこの省令に規定する文書及び記録については、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から当該製品の有効期間に一年を加算した期間(有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあつては、当該文書及び記録に係るロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間)保管しなければならない。</p>	<p>(文書及び記録の管理) 第二十九条 製造業者等は、<del>第二十七</del><del>二十</del>条第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品に係るこの省令に規定する文書及び記録については、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から当該製品の有効期間に一年を加算した期間(有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあつては、当該文書及び記録に係るロットの<u>リテスト日までの期間若しくは</u>当該製造所からの出荷が完了した日から三年間<u>のいずれか遅い日までの期間</u>)保管しなければならない。</p>	<p>22. 第22条(文書及び記録の管理)関係(第32条において準用する場合を含む。) (1) 原薬に係る製品の製造業者等の文書及び記録の管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。</p>	<p>29. 第29条(文書及び記録の管理)関係(第3932条において準用する場合を含む。) (1)原薬に係る製品の製造業者等の文書及び記録の管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。</p>
<p>第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理 (無菌医薬品の製造所の構造設備) 第二十三条 施行規則第二十六条第一項第三号の区分の製造業者及び施行規則第三十六条第一項第三号の区分の医薬品等外国製造業者の製造所の構造設備は、第九条に規定するもののほか、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 作業所のうち、作業室又は作業管理区域(作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域をいう。以下同じ。)は、無菌医薬品に係る製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。</p> <p>二 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>三 作業室は次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有すること。</p> <p>ロ 無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。</p> <p>ハ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。</p>	<p>第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理 (無菌医薬品の製造所の構造設備) <del>第三十二</del><del>十三</del>条 施行規則第二十六条第一項第三号の区分の製造業者及び施行規則第三十六条第一項第三号の区分の医薬品等外国製造業者の製造所の構造設備は、第九条に規定するもののほか、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 作業所のうち、作業室又は作業管理区域(作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域をいう。以下同じ。)は、無菌医薬品に係る製品の種類、<u>剤形剤型</u>及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。</p> <p>二 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>三 作業室は次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有すること。</p> <p>ロ 無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。</p> <p>ハ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。</p>	<p>23. 第23条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係(第3号二の規定を除き、第32条において準用する場合を含む。) (1) 無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造所として要求する構造設備のうち、製品により要否を判断する構造及び設備について規定したこと。</p> <p>(2) 製品に照らし合わせて、構造設備の適否を判断すること。</p> <p>(3) この省令において、無菌医薬品又は無菌医薬部外品とは、注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、注射用水(製剤に限る。)及び製造販売承認内容として無菌規格が設定されている品目を指すものであること。製造販売承認内容として無菌規格が設定されている品目としては、無菌試験を製造販売承認規格に設定している外用消毒剤等が該当すること。</p> <p>(4) 第1号の「清浄の程度を維持管理できる構造及び設備」とは、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する作業室又は作業管理区域において、製造工程等に応じ必要とされる清浄の程度を維持し管理することができるような構造及び設備を有すること</p> <p>(5) 製造販売承認内容として無菌規格が設定されている医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造所への第4号の規定の適用については、無菌医薬品又は無菌医薬部外品</p>	<p>30. 第30条(無菌医薬品の製造所の構造設備)関係(第3号二の規定を除き、第39条において準用する場合を含む。) (1)無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造所として要求する構造設備のうち、製品により要否を判断する構造及び設備について規定したこと。</p> <p>(2) 製品に照らし合わせて、構造設備の適否を判断すること。</p> <p>(3) この省令において、無菌医薬品又は無菌医薬部外品とは、注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、注射用水(製剤に限る。)及び製造販売承認内容として無菌規格が設定されている品目を指すものであること。製造販売承認内容として無菌規格が設定されている品目としては、無菌試験を製造販売承認規格に設定している外用消毒剤等が該当すること。</p> <p>(4) 第1号の「清浄の程度を維持管理できる構造及び設備」とは、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品を製造する作業室又は作業管理区域において、製造工程等に応じ必要とされる清浄の程度を維持し管理することができるような構造及び設備を有することを求めているものであること。</p> <p>(5) 製造販売承認内容として無菌規格が設定されている医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造所への第4号の規定の適用については、無菌医薬品又は無菌医薬部外品としての品質の要求度を考慮し、当面の間、弾力的な運用を行うこととすること。</p> <p>(6) 第4号イの「非無菌医薬品(無菌医薬部外品)の作業所と区別されていること」とは、無菌医薬品(無菌医薬部外品)に係る製品</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>ロ 無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。</p> <p>ハ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。</p> <p>ニ 注射剤に係る製品を製造する場合においては、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備であること。</p> <p>四 薬剤の調製作業、充填作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業（表示及び包装作業を除く。）を行う作業室又は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 非無菌医薬品の作業所と区別されていること。</p> <p>ロ 調製作業を行う作業室及び充填作業又は閉塞作業を行う作業室は専用であること。</p> <p>ハ ロの作業を行う職員の専用の更衣室を有すること。</p> <p>五 無菌医薬品に係る製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p>	<p>ニ 注射剤に係る製品を製造する場合においては、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備であること。</p> <p>四 薬剤の調製作業、充填作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業（表示及び包装作業を除く。）を行う作業室又は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 非無菌医薬品の作業所と区別されていること。</p> <p>ロ 調製作業を行う作業室及び充填作業又は閉塞作業を行う作業室は専用であること。</p> <p>ハ ロの作業を行う職員の専用の更衣室を有すること。</p> <p>五 無菌医薬品に係る製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p>	<p>としての品質の要求度を考慮し、当面の間、弾力的な運用を行うこととすること。</p> <p>(6) 第4号イの「非無菌医薬品(無菌医薬部外品)の作業所と区別されていること」とは、無菌医薬品(無菌医薬部外品)に係る製品についての薬剤の調製作業、充てん作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業を行う作業室又は作業管理区域を、非無菌医薬品(非無菌医薬部外品)に係る製品の作業所と区別することを趣旨としているが、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品が汚染されるおそれがないことが検証されている場合においては、この限りでないこと。</p> <p>(7) 第4号ロの規定は、調製及び充てん作業又は調製作業、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合においては、それぞれの作業を同一の作業室において行うこととしても差し支えないこと。また、注射剤以外の無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品にあつては、充てん作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合においては、それぞれの作業を同一の作業室において行うこととしても差し支えないこと。なお、放射性医薬品に係る製品の調製作業を行う作業室及び充てん作業室又は閉そく作業を行う作業室は、専用であることを要しない。</p> <p>(8) 第5号の「異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造」とは、例えばパイプ等の材質、形状、適切な傾斜構造、高温度の循環装置等をいうものであること。また、「蒸留水等」とは、蒸留水、精製水、注射用水等のほか薬液も含むものであること。</p> <p>(9) この条の適用を受けるものは、第9条の規定も適用されること。</p>	<p>についての薬剤の調製作業、充てん作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業を行う作業室又は作業管理区域を、非無菌医薬品(非無菌医薬部外品)に係る製品の作業所と区別することを趣旨としているが、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品が汚染されるおそれがないことが検証されている場合においては、この限りでないこと。</p> <p>(7) 第4号ロの規定は、調製及び充てん作業又は調製作業、<b>充填充てん</b>作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって一貫して行われる場合においては、それぞれの作業を同一の作業室において行うこととしても差し支えないこと。また、注射剤以外の無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品にあつては、<b>充填充てん</b>作業又は閉そく作業が閉鎖式設備によって行われる場合においては、それぞれの作業を調製作業と同一の作業室において行うこととしても差し支えないこと。なお、放射性医薬品に係る製品の調製作業を行う作業室及び<b>充填充てん</b>作業室又は閉そく作業を行う作業室は、専用であることを要しない。</p> <p><b>(8) 第4号ハの規定は、ロの作業を行う職員とその他の作業を行う職員との更衣室を区別することを趣旨としているものであること。</b></p> <p>(89) 第5号の「異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造」とは、例えばパイプ等の材質、形状、適切な傾斜構造、高温度の循環装置等をいうものであること。また、「蒸留水等」とは、蒸留水、精製水、注射用水、<b>精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気</b>等のほか薬液も含むものであること。</p> <p><b>(9)10</b> この条の適用を受けるものは、第12条の規定も適用されること。</p>
<p>(製造管理)</p> <p>第二十四条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 作業区域については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。</p> <p>二 製品等及び資材については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p> <p>三 製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>四 製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等については、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>五 製造用水については、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理すること。</p>	<p>(製造管理)</p> <p><b>第三十一-二十四</b>条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、<b>第十三</b>条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 作業区域については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、<b>剤形</b>、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。</p> <p>二 製品等及び資材については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、<b>剤形</b>、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p> <p>三 製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>四 製造する無菌医薬品に係る製品の種類、<b>剤形</b>、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等については、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>五 製造用水については、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>六 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立ち入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 動物組織原料の加工、微生物の培養等（その製造工程において現に原料等として使用されているものを除く。）</p>	<p>24. 第24条(製造管理)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、製造部門に、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造管理に係る業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) この条の適用を受けるものは、第10条の規定の適用も受けること。</p>	<p>31. 第<b>31</b>条(製造管理)関係(第<b>39</b>条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、製造部門に、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造管理に係る業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) この条の適用を受けるものは、第<b>13</b>条の規定の適用も受けること。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>六 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 動物組織原料の加工、微生物の培養等（その製造工程において現に原料等として使用されているものを除く。）に係る作業に従事する職員による汚染の防止のための厳重な手順を定め、これを遵守する場合を除き、無菌医薬品に係る製品の作業区域に立入りさせないこと。</p> <p>ハ 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限すること。</p> <p>七 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際には、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態（皮膚若しくは毛髪に感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。）にある場合においては、申告を行わせること。</p>	<p>に係る作業に従事する職員による汚染の防止のための厳重な手順を定め、これを遵守する場合を除き、無菌医薬品に係る製品の作業区域に立入りさせないこと。</p> <p>ハ 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限すること。</p> <p>七 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際には、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態（皮膚若しくは毛髪に感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。）にある場合においては、申告を行わせること。</p>		
<p>（教育訓練）</p> <p>第二十五条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練を実施すること。</p> <p>二 清浄区域及び無菌区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。</p>	<p>（教育訓練）</p> <p><del>第三十二</del><del>三十五</del>条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練を実施すること。</p> <p>二 清浄区域及び無菌区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。</p>	<p>25. 第25条(教育訓練)関係(第32条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造のための教育訓練に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) この条の適用を受けるものは、第19条の規定の適用も受けること。</p>	<p>32. 第32条(教育訓練)関係(第39条において準用する場合を含む。)</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、無菌医薬品又は無菌医薬部外品に係る製品の製造のための教育訓練に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第7条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) この条の適用を受けるものは、第26条の規定の適用も受けること。</p>
<p>第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理</p> <p>（生物由来医薬品等の製造所の構造設備）</p> <p>第二十六条 生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の製造所の構造設備は、第九条及び第二十三条の規定に定めるもののほか、次に定めるところに適合しなければならない。</p> <p>一 生物学的製剤（ロットを構成しない血液製剤を除く。）に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合すること。</p> <p>イ 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なないと認められる設備を除く。</p>	<p>第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理</p> <p>（生物由来医薬品等の製造所の構造設備）</p> <p><del>第三十三</del><del>二十六</del>条 生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の製造所の構造設備は、<del>第十二</del><del>九</del>条及び<del>第三十二</del><del>二十三</del>条の規定に定めるもののほか、次に定めるところに適合しなければならない。</p> <p>一 生物学的製剤（ロットを構成しない血液製剤を除く。）に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合すること。</p> <p>イ 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なないと認められる設備を除く。</p> <p>(1) 微生物の貯蔵設備</p>	<p>26. 第26条(生物由来製品等の製造所の構造設備)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造所として要求する構造設備のうち、製品により要否を判断する構造及び設備について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1号の規定は、生物学的製剤(ロットを構成しない血液製剤を除く。)に係る製品の製造所に適用されるものであること。</p> <p>(3) 第2号の規定は、ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所に適用されるものであること。</p> <p>(4) 第3号の規定は、人の血液又は血漿しよを原料とする製品の製造区域に適用されるものであること。</p> <p>(5) この条の適用を受けるものは、第9条及び第23条の規定の適用も受けること。ただし、ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造作業については、閉鎖式</p>	<p>33. 第33条(生物由来製品等の製造所の構造設備)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造所として要求する構造設備のうち、製品により要否を判断する構造及び設備について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1号の規定は、生物学的製剤(ロットを構成しない血液製剤を除く。)に係る製品の製造所に適用されるものであること。</p> <p>(3) 第2号の規定は、ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所に適用されるものであること。</p> <p>(4) 第3号の規定は、人の血液又は血漿しよを原料とする製品の製造区域に適用されるものであること。</p> <p>(5) この条の適用を受けるものは、第<del>129</del>条及び第<del>302</del>3条の規定の適用も受けること。ただし、ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造作業については、閉鎖式操作いわゆるクローズドシステムで行われ無菌性が確保できる場合においては、必ずし</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>く。</p> <p>(1) 微生物の貯蔵設備</p> <p>(2) 製造又は試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備</p> <p>(3) 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備</p> <p>(4) 微生物を培地等に移植する設備</p> <p>(5) 微生物を培養する設備</p> <p>(6) 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備</p> <p>(7) 原液の希釈用液を調製する設備</p> <p>(8) 原液の希釈、分注及び容器の閉そくを行う設備</p> <p>(9) 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>ロ イ(4)及び(6)から(8)までに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>(1) 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りではない。</p> <p>(2) (1)の無菌室には、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。</p> <p>ハ イに掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。</p> <p>(1) 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備</p> <p>(2) 培地及びその希釈用液を調製する設備</p> <p>(3) 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p> <p>&lt;以下略&gt;</p>	<p>(2) 製造又は試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備</p> <p>(3) 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備</p> <p>(4) 微生物を培地等に移植する設備</p> <p>(5) 微生物を培養する設備</p> <p>(6) 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備</p> <p>(7) 原液の希釈用液を調製する設備</p> <p>(8) 原液の希釈、分注及び容器の閉そくを行う設備</p> <p>(9) 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>ロ イ(4)及び(6)から(8)までに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>(1) 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りではない。</p> <p>(2) (1)の無菌室には、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。</p> <p>ハ イに掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。</p> <p>(1) 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備</p> <p>(2) 培地及びその希釈用液を調製する設備</p> <p>(3) 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p> <p>(4) 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備</p> <p>ニ ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 作業所のうち、血液成分の分離及び混合、薬液の注入及び排出並びに容器の閉そく作業を行う作業室は、血液製剤以外の製品の作業室と区別されていること。</p> <p>ロ 作業所のうち、イに規定する作業を開放式操作によって行う作業室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>(1) 作業室は専用であること。</p> <p>(2) 作業室は無菌室であること、又は当該作業室内に適切に無菌操作を行うことができる機能を有する設備を設けていること。</p> <p>ハ 作業所には、無菌室で作業を行う職員の専用の更衣設備を設けること。</p> <p>三 人の血液又は血漿を原料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有していること。ただし、ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程にあっては、この限りでない。</p>	<p>操作いわゆるクローズドシステムで行われ無菌性が確保できる場合においては、必ずしも一般的な無菌医薬品に係る製品の製造作業と同等の管理がなされる必要がないため、第23条の規定の適用を受けないものとする。閉鎖式操作以外の操作による場合においては、第23条の規定の適用を受けること。なお、いずれの場合においても第9条の適用は受けること。</p>	<p>も一般的な無菌医薬品に係る製品の製造作業と同等の管理がなされる必要がないため、第3023条の規定の適用を受けないものとする。閉鎖式操作以外の操作による場合においては、第23条の規定の適用を受けること。なお、いずれの場合においても第9条の適用は受けること。</p>
<p>(製造管理)</p> <p>第二十七条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第十条及び第二十四条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければな</p>	<p>(製造管理)</p> <p>第三十四<del>二</del><del>七</del>条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第<del>十三</del><del>条</del>及び第<del>二十八</del><del>二</del><del>十四</del>条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p>	<p>27. 第27条(製造管理)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造部門における製造管理に係る業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項は、生物由来医薬品等に係る製品の製造管理に適用されるものであること。</p> <p>(3) 第1項第5号の規定に関し、製造作業に従事する職</p>	<p>34. 第34条(製造管理)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造部門における製造管理に係る業務について規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項は、生物由来医薬品等に係る製品の製造管理に適用されるものであること。</p> <p>(3) 第1項第5号の規定に関し、製造作業に従事する職員が、生</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>らない。</p> <p>一 製造工程において、製品等を不活化する場合又は製品等に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合においては、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>三 製造工程において、カラムクロマトグラフ装置等を用いる場合においては、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>四 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置を採ること。</p> <p>五 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ハ 製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと。</p> <p>六 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていないことを確認するために、職員に対し、六月を超えない期間ごとに健康診断を行うこと。</p> <p>ハ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合においては、申告を行わせること。</p> <p>七 使用動物（製造に使用するものに限る。以下この項において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>八 微生物により汚染されたすべての物品（製造の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p>	<p>一 製造工程において、製品等を不活化する場合又は製品等に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合においては、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>三 製造工程において、カラムクロマトグラフ装置等を用いる場合においては、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>四 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置を採ること。</p> <p>五 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ハ 製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと。</p> <p>六 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていないことを確認するために、職員に対し、六月を超えない期間ごとに健康診断を行うこと。</p> <p>ハ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合においては、申告を行わせること。</p> <p>七 使用動物（製造に使用するものに限る。以下この項において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>八 微生物により汚染されたすべての物品（製造の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>九 製造に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>十 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う作業室で使用する器具器械は、製品の種類ごとに標識を付して、他の製品の製造に使用することを禁止すること。</p> <p>十一 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物（植物を除く。）に由来する原料（以下「生物由来原料」という。）については、当該生物由来原料が当該製品の製品標</p>	<p>員が、生菌又は動物を扱っている区域から、他の製品又は微生物を扱っている区域に入る場合について、適切な着衣等の交換を含む汚染防止について手順を策定し、当該職員に遵守させること。</p> <p>（４）第1項第5号の規定に関し、病原体による感染のおそれのある職員に、適切なワクチンの接種等を受けさせること。また、必要な場合においては、これらの者に定期的な検査を受けさせるほか、ワクチンの追加接種等の適切な感染防御措置等を講じておくこと。</p> <p>（５）人の血液又は血漿しよを原料とする製品を製造する場合においては、職員に必要に応じてB型肝炎ワクチンの接種等を受けさせること。</p> <p>（６）第1項第11号の規定は、生物由来医薬品に係る製品の製造に使用した生物由来原料が、製品標準書に記載した製造販売承認事項や生物由来原料基準により定められた品質に関する事項に照らして、原料となる条件を満たしていることを確認し、その結果について記録を作成・保管することを趣旨とするものであること。</p> <p>（７）第1項第12号の「当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等」とは、原材料を採取又は作製する業者、原材料から原料又は中間製品を製造する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）をいうこと。</p> <p>（８）第1項第12号中の「適切に保管」とは、同号に規定する保存期間中にあつては、記録の消去、紛失及び混同を防止し、また、製造業者等からの要請に基づき、原材料採取業者等が必要な記録をすみやかに提供できるよう、取決めを締結することにより管理することをいうこと。</p> <p>（９）第2項の規定は、細胞組織医薬品に係る製品の製造に適用されるものであること。</p> <p>（１０）第3項の規定は、生物由来医薬品に係る製品の記録に適用されるものであること。</p> <p>（１１）第2項第1号の規定は、細胞又は組織の混同や細菌、真菌、ウイルス等の交叉汚染を防止するために、複数のドナー又はドナー動物からの細胞又は組織の同一の場所での同時期の取扱い、不適切な保管等を行わないよう必要な措置を採ることを趣旨とするものであり、ドナー又はドナー動物ごとに細胞又は組織及び製品等を管理する必要があるものであること。</p> <p>（１２）第2項第2号イの「当該細胞又は組織を採取した施設」は、ドナーから細胞若しくは組織を採取した医療施設等又はドナー動物から細胞又は組織を採取した施設を指すものであること。</p> <p>（１３）第2項第2号ハに規定する、ドナーとして細胞又は組織を提供するにつき「適格性を有する」とは、「生物由来原料基準」の「第3 人由来製品原料総則」の「1 人細胞組織製品原料基準」等の規定に照らして、原料となる条件を満たしていることをいうこと。</p> <p>（１４）第2項第2号ニに規定する、ドナー動物として細胞又は組織を提供するにつき「適格性を有する」とは、「生物由来原料基準」の「第4 動物由来製品原料総則」の「2 動物細胞組織製品原料基準」の規定に照らして、原料となる条件を満たしていることをいうこと。</p>	<p>菌又は動物を扱っている区域から、他の製品又は微生物を扱っている区域に入る場合について、適切な着衣等の交換を含む汚染防止について手順を策定し、当該職員に遵守させること。</p> <p>（４）第1項第5号の規定に関し、病原体による感染のおそれのある職員に、適切なワクチンの接種等を受けさせること。また、必要な場合においては、これらの者に定期的な検査を受けさせるほか、ワクチンの追加接種等の適切な感染防御措置等を講じておくこと。</p> <p>（５）人の血液又は血漿しよを原料とする製品を製造する場合においては、職員に必要に応じてB型肝炎ワクチンの接種等を受けさせること。</p> <p>（６）第1項第11号の規定は、生物由来医薬品に係る製品の製造に使用した生物由来原料が、製品標準書に記載した製造販売承認事項や生物由来原料基準により定められた品質に関する事項に照らして、原料となる条件を満たしていることを確認し、その結果について記録を作成・保管することを趣旨とするものであること。</p> <p>（７）第1項第12号の「当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等」とは、原材料を採取又は作製する業者、原材料から原料又は中間製品を製造する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）をいうこと。</p> <p>（８）第1項第12号中の「適切に保管」とは、同号に規定する保存期間中にあつては、記録の消去、紛失及び混同を防止し、また、製造業者等からの要請に基づき、原材料採取業者等が必要な記録をすみやかに提供できるよう、取決めを締結することにより管理することをいうこと。</p> <p>（９）第2項の規定は、細胞組織医薬品に係る製品の製造に適用されるものであること。</p> <p>（１０）第3項の規定は、生物由来医薬品に係る製品の記録に適用されるものであること。</p> <p>（１１）第2項第1号の規定は、細胞又は組織の混同や細菌、真菌、ウイルス等の交叉汚染を防止するために、複数のドナー又はドナー動物からの細胞又は組織の同一の場所での同時期の取扱い、不適切な保管等を行わないよう必要な措置を採ることを趣旨とするものであり、ドナー又はドナー動物ごとに細胞又は組織及び製品等を管理する必要があるものであること。</p> <p>（１２）第2項第2号イの「当該細胞又は組織を採取した施設」は、ドナーから細胞若しくは組織を採取した医療施設等又はドナー動物から細胞又は組織を採取した施設を指すものであること。</p> <p>（１３）第2項第2号ハに規定する、ドナーとして細胞又は組織を提供するにつき「適格性を有する」とは、「生物由来原料基準」の「第3 人由来製品原料総則」の「1 人細胞組織製品原料基準」等の規定に照らして、原料となる条件を満たしていることをいうこと。</p> <p>（１４）第2項第2号ニに規定する、ドナー動物として細胞又は組織を提供するにつき「適格性を有する」とは、「生物由来原料基準」の「第4 動物由来製品原料総則」の「2 動物細胞組織製品原料基準」の規定に照らして、原料となる条件を満たしていることをいうこと。</p> <p>（１５）第2項第2号ホに規定する「当該細胞又は組織を採取する作業の経過」は、細胞又は組織を採取する作業の経過に関する記</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>九 製造に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>十 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う作業室で使用する器具器械は、製品の種類ごとに標識を付して、他の製品の製造に使用することを禁止すること。</p> <p>十一 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物（植物を除く。）に由来する原料（以下「生物由来原料」という。）については、当該生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>十二 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされている事項を第三十条第二号及び第三号に規定する期間自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものをいう。）を含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。</p> <p>十三 第十条第九号及び前二号の記録を、製造する生物由来医薬品等たる製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第十条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 当該細胞又は組織を採取した施設</p> <p>ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日</p> <p>ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニング（ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。）のためのドナーの問診、検査等による診断の状況</p> <p>ニ 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング（ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。）のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況</p> <p>ホ 当該細胞又は組織を採取する作業の経過</p> <p>ヘ イからホまでに掲げるもののほか、細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項</p> <p>三 原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合には、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 職員が次のいずれかに該当する場合には、当該職員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させないこと。</p> <p>イ 製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合</p> <p>ロ 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている場合</p>	<p>準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>十二 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされている事項を第三十七至三十九条第二号及び第三号に規定する期間自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものをいう。）を含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。</p> <p>十三 第<b>十三</b>条第九号及び前二号の記録を、製造する生物由来医薬品等たる製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第<b>十三</b>条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 当該細胞又は組織を採取した施設</p> <p>ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日</p> <p>ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニング（ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。）のためのドナーの問診、検査等による診断の状況</p> <p>ニ 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング（ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。）のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況</p> <p>ホ 当該細胞又は組織を採取する作業の経過</p> <p>ヘ イからホまでに掲げるもののほか、細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項</p> <p>三 原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合には、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 職員が次のいずれかに該当する場合には、当該職員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させないこと。</p> <p>イ 製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合</p> <p>ロ 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている場合</p>	<p>原料となる条件を満たしていることをいうこと。</p> <p>（15）第2項第2号ホに規定する「当該細胞又は組織を採取する作業の経過」は、細胞又は組織を採取する作業の経過に関する記録及び採取作業において微生物等に汚染されていない旨が確認できるものであること。</p> <p>（16）第2項第2号へに規定する「細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項」とは、例えば、製造に使用する試薬に関する試験検査結果等が含まれるものであること。</p> <p>（17）第2項第3号に規定する「採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成」とは、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な試験検査が行われ、微生物等に汚染されていない旨が確認できるものであること。</p> <p>（18）第2項第5号の規定は、患者等に有害事象が起きた場合及び製品に問題が生じた場合において安全性確保に必要な情報を得るために、製品ごとに出荷施設名、出荷日及びロットを把握させるものであること。</p> <p>（19）第2項第6号に規定する「配送について、製品の品質の確保のために必要な措置」とは、配送時の配送方法及び温度管理を含む配送時の条件（温度管理を含む。）が適切に実施されることをいうものであること。</p> <p>（20）第2項第7号に規定する「ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録」とは、ドナー動物の個体識別管理、異常の有無の観察、異常動物の隔離、衛生管理等に関する記録をいうこと。</p> <p>（21）第3項の規定は、生物由来医薬品に係る製品の製造にあつては、製品等又は資材に何らかの問題が発見された場合及び製品を原因とする感染症が万一発生した場合において、直ちに当該製品の特定や原因の調査を可能とするために、生物由来原料の原材料の採取から、当該原材料を使用して製造された製品の製造所からの出荷までのすべての段階の記録を追跡できるように管理させることを趣旨としたものであること。</p> <p>（22）この条の適用を受けるものは、第10条及び第24条の規定の適用も受けること。</p>	<p>録及び採取作業において微生物等に汚染されていない旨が確認できるものであること。</p> <p>（16）第2項第2号へに規定する「細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項」とは、例えば、製造に使用する試薬に関する試験検査結果等が含まれるものであること。</p> <p>（17）第2項第3号に規定する「採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成」とは、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な試験検査が行われ、微生物等に汚染されていない旨が確認できるものであること。</p> <p>（18）第2項第5号の規定は、患者等に有害事象が起きた場合及び製品に問題が生じた場合において安全性確保に必要な情報を得るために、製品ごとに出荷施設名、出荷日及びロットを把握させるものであること。</p> <p>（19）第2項第6号に規定する「配送について、製品の品質の確保のために必要な措置」とは、配送時の配送方法及び温度管理を含む配送時の条件（温度管理を含む。）が適切に実施されることをいうものであること。</p> <p>（20）第2項第7号に規定する「ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録」とは、ドナー動物の個体識別管理、異常の有無の観察、異常動物の隔離、衛生管理等に関する記録をいうこと。</p> <p>（21）第3項の規定は、生物由来医薬品に係る製品の製造にあつては、製品等又は資材に何らかの問題が発見された場合及び製品を原因とする感染症が万一発生した場合において、直ちに当該製品の特定や原因の調査を可能とするために、生物由来原料の原材料の採取から、当該原材料を使用して製造された製品の製造所からの出荷までのすべての段階の記録を追跡できるように管理させることを趣旨としたものであること。</p> <p>（22）この条の適用を受けるものは、第<b>13</b>条及び第<b>31</b>条の規定の適用も受けること。</p>



現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナーの間診、検査等による診断の状況 &lt;以下略&gt;</p>	<p>五 製品について、製品ごとに、出荷先施設名、出荷日及びロットを把握するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。 六 配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。 七 ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録を作成し、これを保管すること。 八 第二号、第三号、第五号及び第六号の記録を、ロット（第五号の記録にあつては、製品）ごとに作成し、これを保管すること。 3 第十条及び前二項に規定する生物由来医薬品に係る製品に係る記録は、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管されなければならない。</p>		
<p>(品質管理) 第二十八条 製造業者等は、法第二条第十一項に規定する特定生物由来製品たる医薬品(以下「特定生物由来医薬品」という。)又は細胞組織医薬品に係る製品について、第十一条第一項第三号及び第二十一条の規定にかかわらず、ロットごとに(ロットを構成しない特定生物由来医薬品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに)所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。ただし、ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次の各号に掲げる期間保管することを取り決めているものについてはこの限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、当該製品の有効期間に一年(放射性医薬品に係る製品にあつては一月)を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。 一 特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に十年を加算した期間 二 細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあつては、適切な期間 2 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、品質部門に、第十一条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わなければならない。 一 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。 二 品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。 三 使用動物(試験検査に使用するものに限る。以下この項において同じ。)を常時適正な管理の</p>	<p>(品質管理) 第三十五(二十八)条 製造業者等は、法第二条第十一項に規定する特定生物由来製品たる医薬品(以下「特定生物由来医薬品」という。)又は細胞組織医薬品に係る製品及び当該製品の製造に使用された生物由来原料について、第十四(十一)条第一項第三号及び第二十八(二十一)条の規定にかかわらず、ロットごとに(ロットを構成しない特定生物由来医薬品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに)所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。ただし、ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次の各号に掲げる期間保管することを取り決めているものについてはこの限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、当該製品の有効期間に一年(放射性医薬品に係る製品にあつては一月)を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。 一 特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に十年を加算した期間 二 細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあつては、適切な期間 2 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、品質部門に、第十四(十一)条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わなければならない。 一 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。 二 品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。 三 使用動物(試験検査に使用するものに限る。以下この項において同じ。)を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、</p>	<p>28. 第28条(品質管理)関係 (1) 生物由来医薬品等に係る製品の品質部門における品質管理に係る業務について規定したものであること。 (2) 第1項の規定は、特定生物由来医薬品及び細胞組織医薬品に係る製品の参考品保管についての特別な要求事項について規定したものであること。 (3) 第1項に規定する参考品の保管は次によるものであること。 ア. ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点より、その他の製品より長期間の製品等の参考品の保管を規定するものであること。なお、有効期間に1年(放射性医薬品に係る製品にあつては、1月)を加算した期間を経過した後の製品等の参考品の保管に係る「所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量」とは、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の量をいうものであること。 イ. ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、生物由来原料と製品とが一对一对応する場合においては製品の製造番号ごとに、一ロットの生物由来原料を複数の製品に使用している場合においては生物由来原料のロットごとに、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の生物由来製品原料(採血サンプルを含む。)を参考品として製造業者自ら保管し、又は原材料採取業者等に保管させること。当該参考品を原材料採取業者等に保管させる場合においては、保存する量及び保存条件等について取決めを行い適切に保管させること。 ウ. 特定生物由来医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施するうえでの原因究明に供するため、その有効期間に10年を加算した期間保存することとしたものであること。 エ. 細胞組織医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、「適切な期間」としているが、製品ごとに安全性の確認に必要</p>	<p>35. 第35条(品質管理)関係 (1) 生物由来医薬品等に係る製品の品質部門における品質管理に係る業務について規定したものであること。 (2) 第1項の規定は、特定生物由来医薬品及び細胞組織医薬品に係る製品の参考品保管についての特別な要求事項について規定したものであること。 (3) 第1項に規定する参考品の保管は次によるものであること。 ア. ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品及び当該製品の製造に使用された生物由来原料にあつては、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点より、その他の製品より長期間の製品等の参考品の保管を規定するものであること。なお、有効期間に1年(放射性医薬品に係る製品にあつては、1月)を加算した期間を経過した後の製品等の参考品の保管に係る「所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量」とは、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の量をいうものであること。 イ. ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、生物由来原料と製品とが一对一对応する場合においては製品の製造番号ごとに、一ロットの生物由来原料を複数の製品に使用している場合においては生物由来原料のロットごとに、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の生物由来製品原料(採血サンプルを含む。)を参考品として製造業者自ら保管し、又は原材料採取業者等に保管させること。当該参考品を原材料採取業者等に保管させる場合においては、保存する量及び保存条件等について取決めを行い適切に保管させること。 ウ. 特定生物由来医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施するうえでの原因究明に供するため、その有効期間に10年を加算した期間保存することとしたものであること。 エ. 細胞組織医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、「適切な期間」としているが、製品ごとに安全性の確認に必要</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>四 微生物により汚染されたすべての物品(試験検査の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>五 試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所(法人にあっては、名称及び所在地)</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況六 試験検査結果の記録を、製造する生物由来医薬品等に係る製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>三 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、品質部門に、第十一条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>二 前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 前三項に規定する生物由来医薬品に係る記録は、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管されなければならない。</p>	<p>伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>四 微生物により汚染されたすべての物品(試験検査の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>五 試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所(法人にあっては、名称及び所在地)</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況六 試験検査結果の記録を、製造する生物由来医薬品等に係る製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>三 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、品質部門に、<del>第十四</del><b>十一</b>条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>二 前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 前三項に規定する生物由来医薬品に係る記録は、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管されなければならない。</p>	<p><u>性の確認上必要な期間保存することとすることを趣旨とするものであること。</u></p> <p>(4) 第1項の「原材料採取業者等」とは、原材料を採取又は作製する業者、原材料から原料・中間製品を製造する業者等をいうこと。</p> <p>(5) 第2項の規定は、生物由来医薬品等に係る製品の品質管理に適用されるものであること。</p> <p>(6) 第2項の規定の適用を受けるものは、第11条の規定の適用も受けるものであること。</p> <p>(7) 第3項の規定は、細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に適用されるものであること。</p> <p>(8) 第3項の規定の適用を受けるものは、第2項及び第11条の規定の適用も受けるものであること。</p> <p>(9) 第4項の規定は、生物由来医薬品に係る製品に係る記録の特例について規定したものであること。</p> <p>(10) 第4項の規定は、製品等又は資材に何らかの問題が発見された場合及び製品を原因とする感染症が万一発生した場合において、直ちに当該製品の特定や原因の調査を可能とするために、生物由来原料の原材料の採取から、当該原材料を使用して製造された製品の製造所からの出荷までのすべての段階の記録を追跡できるように管理させることを趣旨としたものであること。</p>	<p>(4) 第1項の「原材料採取業者等」とは、原材料を採取又は作製する業者、原材料から原料・中間製品を製造する業者等をいうこと。</p> <p>(5) 第2項の規定は、生物由来医薬品等に係る製品の品質管理に適用されるものであること。</p> <p>(6) 第2項の規定の適用を受けるものは、第11条の規定の適用も受けるものであること。</p> <p>(7) 第3項の規定は、細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に適用されるものであること。</p> <p>(8) 第3項の規定の適用を受けるものは、第2項及び第11条の規定の適用も受けるものであること。</p> <p>(9) 第4項の規定は、生物由来医薬品に係る製品に係る記録の特例について規定したものであること。</p> <p>(10) 第4項の規定は、製品等又は資材に何らかの問題が発見された場合及び製品を原因とする感染症が万一発生した場合において、直ちに当該製品の特定や原因の調査を可能とするために、生物由来原料の原材料の採取から、当該原材料を使用して製造された製品の製造所からの出荷までのすべての段階の記録を追跡できるように管理させることを趣旨としたものであること。</p>
<p>(教育訓練)</p> <p>第二十九条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、あらかじめ指定した者に、第十九条及び第二十五条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施すること。</p> <p>二 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。</p>	<p>(教育訓練)</p> <p><del>第三十六</del><b>二十九</b>条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、あらかじめ指定した者に、<del>第二十六</del><b>十九</b>条及び<del>第三十二</del><b>二十五</b>条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施すること。</p> <p>二 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。</p>	<p>29. 第29条(教育訓練)関係</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、生物由来医薬品等の製造に係る教育訓練に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) この条の適用を受けるものは、第19条及び第25条の規定も受けるものであること。</p> <p>(4) 第1号の教育訓練の内容には、同号に掲げられているもののほか、免疫学、生物検定法等が含まれるものであること。</p>	<p>36. 第36条(教育訓練)関係</p> <p>(1) 製造業者等が、あらかじめ指定した者に、生物由来医薬品等の製造に係る教育訓練に関する業務を行わせなければならないことを規定したものであること。</p> <p>(2) 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。</p> <p>(3) この条の適用を受けるものは、第19条及び第25条の規定も受けるものであること。</p> <p>(4) 第1号の教育訓練の内容には、同号に掲げられているもののほか、免疫学、生物検定法等が含まれるものであること。</p>
<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第三十条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、第二十条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記</p>	<p>(文書及び記録の管理)</p> <p><del>第三十七</del><b>三十</b>条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、<del>第二十七</del><b>二十</b>条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記録にあっては五年間)保管しなければならない。</p>	<p>30. 第30条(文書及び記録の保管)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の文書及び記録の管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。</p> <p>(2) 生物由来医薬品等に係る製品については、製品による感染症が万一発生した場合の調査等を可能とするた</p>	<p>37. 第37条(文書及び記録の保管)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の文書及び記録の管理に関する特別な要求事項について規定したものであること。</p> <p>(2) 生物由来医薬品等に係る製品については、製品による感染症が万一発生した場合の調査等を可能とするため、特定生物由来</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>録にあっては五年間) 保管しなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品 (以下「生物由来・細胞組織医薬品」と総称する。) 以外の製品にあっては、五年間 (ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、その有効期間に一年を加算した期間)。</p> <p>二 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>三 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品 (前号に掲げるものを除く。) にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p>	<p>一 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品 (以下「生物由来・細胞組織医薬品」と総称する。) 以外の製品にあっては、五年間 (ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、その有効期間に一年を加算した期間)。</p> <p>二 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>三 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品 (前号に掲げるものを除く。) にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p>	<p>め、特定生物由来医薬品及び人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品については、その有効期間に30年を加算した期間、その他の生物由来・細胞組織医薬品に係る製品については、その有効期間に10年を加算した期間記録を保存するものであること。</p> <p>(3) 試験検査結果に関する記録については、製品に係る医薬品の使用により患者等の健康被害が発生したときに原因究明を行うために必要な記録を保存すること。</p>	<p>医薬品及び人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品については、その有効期間に30年を加算した期間、その他の生物由来・細胞組織医薬品に係る製品については、その有効期間に10年を加算した期間記録を保存するものであること。</p> <p>(3) 試験検査結果に関する記録については、製品に係る医薬品の使用により患者等の健康被害が発生したときに原因究明を行うために必要な記録を保存すること。</p>
<p>第五節 雑則</p> <p>(記録の保管の特例)</p> <p>第三十一条 &lt;略&gt;第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理 (医薬部外品の製造管理及び品質管理)</p> <p>第三十二条 医薬部外品については、前章の規定(第七条第四号、第九条第五号、第二十三条第三号ニ及び第四節を除く。)を準用する。この場合において、第四条第一項中「法第十七条第三項に規定する医薬品製造管理者」とあるのは「法第十七条第五項に規定する責任技術者」と、前章中「製造管理者」とあるのは「責任技術者」と、第七条第二号中「法第四十二条第一項」とあるのは「法第四十二条第二項」と、第十一条第一項第三号中「第九条第二項」とあるのは「第二十条において準用する第九条第二項」と、第二節中「無菌医薬品」とあるのは「無菌医薬部外品」と読み替えるものとする。</p>		<p>31. 第31条(記録の保管の特例)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品に係る製品の記録に関する特別な要求事項について規定したこと。</p> <p>(2) 「厚生労働大臣が指定する生物由来医薬品」については、今後、必要に応じ別途指定されるものであること。</p>	<p>38. 第38条(記録の保管の特例)関係</p> <p>(1) 生物由来医薬品に係る製品の記録に関する特別な要求事項について規定したこと。</p> <p>(2) 「厚生労働大臣が指定する生物由来医薬品」については、今後、必要に応じ別途指定されるものであること。</p>
<p>第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理 (医薬部外品の製造管理及び品質管理)</p> <p>第三十二条 医薬部外品については、前章の規定 (第七条第四号、第九条第五号、第二十三条第三号ニ及び第四節を除く。) を準用する。この場合において、第四条第一項中「法第十七条第三項に規定する医薬品製造管理者」とあるのは「法第十七条第五項に規定する責任技術者」と、前章中「製造管理者」とあるのは「責任技術者」と、第七条第二号中「法第四十二条第一項」とあるのは「法第四十二条第二項」と、第十一条第一項第三号中「第九条第二項」とあるのは「第二十条において準用する第九条第二項」と、第二節中「無菌医薬品」とあるのは「無菌医薬部外品」と読み替えるものとする。</p>	<p>第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理</p> <p>(医薬部外品の製造管理及び品質管理)</p> <p><del>第三十二</del><b>第三十九</b>条 医薬部外品については、前章の規定 (第七十<del>七</del><b>十</b>条第四号、第九<del>九</del><b>十二</b>条第五号、<del>第二十三</del><b>二十三</b>条第三号ニ及び第四節を除く。) を準用する。この場合において、<del>第四</del><b>七</b>条第一項中「法第十七条第三項に規定する医薬品製造管理者」とあるのは「法第十七条第五項に規定する責任技術者」と、前章中「製造管理者」とあるのは「責任技術者」と、<del>第七</del><b>十</b>条第二号中「法第四十二条第一項」とあるのは「法第四十二条第二項」と、<del>第十一</del><b>十四</b>条第一項第三号中「第九条第二項」とあるのは「第二十条において準用する第九条第二項」と、第二節中「無菌医薬品」とあるのは「無菌医薬部外品」と読み替えるものとする。</p>	<p>32. 第32条(医薬部外品の製造管理及び品質管理)関係</p> <p>(1) 医薬部外品については、第2章(医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理)の規定(第7条第4号、第9条第5号、第23条第3号ニ及び第4節を除く。)を準用することを規定したものであること。</p>	<p>39. 第39条(医薬部外品の製造管理及び品質管理)関係</p> <p>(1) 医薬部外品については、第2章(医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理)の規定(第10条第4号、第12条第5号、第30条第3号ニ及び第4節を除く。)を準用することを規定したものであること。</p>
<p>附 則</p> <p>(施行期日)</p> <p>第一条 この省令は、平成十七年四月一日から施行する。</p>		<p>33. 附則第1条(施行期日)関係</p> <p>(1) この省令は、平成17年4月1日から施行すること。</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
<p>(経過措置)</p> <p>第二条 外国製造業者については、この省令の施行の日から二年間は、この省令による改正後の第九条、第二十三条、第二十六条並びに第三十二条において準用する第九条及び第二十三条の規定を適用しないことができる。</p> <p>第三条 医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則（平成十一年厚生省令第六十二号）は平成十七年三月三十一日限り、その効力を失う。</p> <p>附 則（平成二六年七月三〇日厚生労働省令第八七号）抄</p>		<p>34. 附則第2条・第3条(経過措置)関係</p> <p>(1) 所要の経過措置を設けたこと。</p>	
<p>(施行期日)</p> <p>第一条 この省令は、薬事法等の一部を改正する法律（以下「改正法」という。）の施行の日（平成二十六年十一月二十五日）から施行する。</p>		—	
—		<p>35. その他(電磁的記録等について)</p> <p>(1) 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録の作成若しくは保管、又はこの省令に規定する文書による報告若しくは指示について、以下の要領により、電磁的記録により行うことができるものであること。</p> <p>(2) 製造業者等は、この省令に規定する取決め等の際の契約について、文書による契約に代えて、相手方の承諾を得て、電子情報処理組織を利用する方法その他の情報通信の技術を利用する以下の方法により行うことができること。この場合において、当該製造業者等は、当該文書による契約をしたものとみなすこと。</p> <p>ア. 電子情報処理組織(自らの使用に係る電子計算機と、相手方の使用に係る電子計算機とを電気通信回線で接続した電子情報処理組織をいう。)を使用する方法のうち、次に掲げるもの。</p> <p>(ア) 製造業者等の使用に係る電子計算機と相手方の使用に係る電子計算機とを接続する電気通信回線を通じて送信し、相手方の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法</p> <p>(イ) 製造業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録された内容を電気通信回線を通じて相手方の閲覧に供し、当該相手方の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法(電磁的方法による旨の承諾又は電磁的方法によらない旨の申出をする場合にあっては、製造業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルにその旨を記録する方法)</p> <p>イ. 磁気ディスク、CD-ROMその他これらに準ずる方法により一定の事項を確実に記録しておくことができる物をもって調製するファイルに内容を記録したものを交付する方法</p> <p>(3) 上記の情報通信の技術を利用する方法については、次に掲げる技術的基準に適合するものでなければならないこと。</p> <p>ア. 製造業者等がファイルに記録された内容を出力することにより文書を作成することができるものでなければならないこと。</p> <p>イ. ファイルに記録された内容について、改変が行われていないかどうかを確認することができる措置を講じて</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.5)	現行 GMP 施行通知	GMP 施行通知案 (Ver.2)
		<p>いること。</p> <p>(4) 製造業者等は、情報通信の技術を利用する方法により契約を行おうとするときは、あらかじめ、相手方に対し、(2)に規定する方法のうち用いようとする方法及びファイルへの記録の方式を示し、文書又は電磁的方法による承諾を得ること。</p> <p>(5) 製造業者等は、相手方から文書又は電磁的方法により情報通信の技術を利用する方法によらない旨の申出があったときは、当該製造業者等に対する契約を情報通信の技術を利用する方法により行ってはならないこと。ただし、相手方が再び情報通信の技術を利用する方法による契約を承諾した場合はこの限りでないこと。</p> <p>(6) 製造業者等が、この省令に規定する文書による報告若しくは指示がなされるに当たって情報通信の技術を利用する方法によることとするときは、上記(2)から(5)について必要な読み替えを行った上で準用すること。</p> <p>(7) 製品の製造管理及び品質管理に関する記録を電子媒体等により管理し保管するために次の措置を講じている場合においては、この省令に規定する記録を書面に代えて電子媒体等により保管しても差し支えないこと。</p> <p>ア. 記録の保護について 電子媒体等に保管された記録の故意又は過失による書換え、消去及び混同を防止するために、次に掲げる措置を講じること。</p> <p>(ア) 電子媒体等への記録の入力を行う装置は、あらかじめ指定された作業者を認識し、指定された者以外の者による記録の入力、変更及び削除を防止できるものであること。</p> <p>(イ) あらかじめ定められた手順によらない記録の入力、変更及び削除が禁止されていること。</p> <p>(ウ) 記録の入力、変更及び削除を行った場合において、作業した日時、職員、入力を行った電子媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること。</p> <p>(エ) 記録の滅失防止のために予備の記録(バックアップ)を作成し、保管すること。</p> <p>イ. 記録の印字等について 電子媒体等に保管された記録について書面への印字やディスプレイ装置への表示を行うための設備及び方法が整備されていること。</p> <p>ウ. 電子媒体等の管理について 記録を保管するための電子媒体等の管理について次に掲げる事項を定めておくこと。</p> <p>(ア) 電子媒体等の保管方法、保管期間、保管場所及び保管責任者</p> <p>(イ) 磁気媒体等の劣化、損傷等の防止措置</p> <p>(ウ) 磁気媒体等の劣化、損傷等が生じた場合の措置</p>	
その他課題			適合性調査時に必要な資料に SMF を追加する。

<p>その他、日薬連よりご提出いただいた意見(法令関係)</p>
<p>・「製造管理又は品質管理の方法」は、薬機法の記述の通りなので、変更できない。品質部門を「品質管理に係る業務を担う組織」、「品質保証に係る業務を担う組織」に分けてしまうと、「品質管理」以外の業務を省令に加えることとなります。これでは、薬機法の要求を超えてしまって法体系に合致しなくなる。すなわち、品質部門を「品質管理に係る業務を担う組織」、「品質保証に係る業務を担う組織」に分けることはできない。 (PMDA コメント：元々「製造管理及び品質管理」に製造・QATAR・QCの全てが含まれていたもので、問題とならないと思われる。)</p>
<p>・「上級経営陣」の文言が省令に記載されたことにより、従来、製造業(法人)と製造業者の経営者(個人)の両方の意味で使用されていた「製造業者(等)」を再定義する必要があると考えられる。明らかに製造業者の経営者のみの意味で使用されている部分については「上級経営陣」と記載する方が解り易いのではないか。</p>

・薬機法第14条第2項で、製造販売の承認の要件は、①申請者が製造販売業の許可を取得している、②製造所が製造業の許可を取得している、③当該医薬品の品質、有効性及び安全性に関する審査に適合する、④当該医薬品を製造する製造所がGMP省令に適合する、ことを挙げている。この中で①は、薬機法第12条の2で記載する省令（GQP、GVP省令）に適合することを求めているものの、GMP省令への適合は求めている。このことから、GMP省令第3条で製造販売業者に義務を負わせている条文は不要と考える。

表 A 生物由来原料 参考品 (生物由来医薬品等の品質管理 第 35 条 (案) 関係)

	GMP 省令 改正案	GMP 省令 現行	GMP 省令 改正案	備考
	基本 (14 条)	生物由来医薬品 (28 条) ※未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点より、その他の製品より長期間の製品等の参考品の保管を規定。	生物由来医薬品 (35 条) ※未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点より、その他の製品より長期間の製品等の参考品の保管を規定。	
対象	① 製品 ② 重要な原料 ③ 重要な資材	① 製品 (有+1y 経過後は生物由来原料で可。) ② ロット構成しない特生は原料	① 製品 (有+1y 経過後は生物由来原料で可。) ② <u>生物由来原料 (例: 人血清アルブミン)</u> ③ ロット構成しない特生は原料	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>生物由来原料以外の原料は、基本 (14 条) に従う。</u></li> <li>• <u>資材の参考品保管 (量・期間) は、基本 (14 条) に従う。</u></li> <li>• <u>保存品は、基本 (14 条) に従う。</u></li> </ul>
量	① 2 倍量 ② 2 倍量 ③ 必要量	① 2 倍量 ② 2 倍量	① 2 倍量 ② <u>2 倍量</u> ③ 2 倍量	
期間	① 有効期間+1 年 ② 同上 ③ 同上	特生=有+10y 生 =適切な期間	特生=有+10y 生 =適切な期間	

GMP 省令 2 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物 (添付文書を含む。以下同じ。) をいう。

<b>事前アンケートのお願い</b>	<p><b>【医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ】</b>                  平成31年3月14日(木)13:00-17:00 ボルファートとやま(会議室:珊瑚)</p> <p>厚生労働行政推進調査事業費補助金                  医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業                  「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」                  (研究代表者: 櫻井 信豪(独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審議役))</p>
--------------------	--

<p><b>【アンケート結果の取り扱いについて】</b></p> <p>① 参加者名及び所属企業名は、事務局であるPMDA品質管理部医薬品品質管理課のみが知る情報として取り扱います。</p> <p>② 所属部署名、主な担当業務、品質保証業務の経験年数、グループディスカッションで議論したいと考える項目、PQSがGMP省令の要求事項とされた場合の不安要素、その他のご要望は、事務局担当者の他、グループディスカッションのファシリテータが共有し、グループディスカッションの進め方を決める材料とします。また、「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」の研究材料として活用し、ニーズに応じた成果物の作成に繋げて参ります。</p>
<p><b>【アンケートの送信方法及び提出期限について】</b></p> <p>本アンケート様式に必要な事項を記入の上、メールに添付して以下のメールアドレスに送信してください(提出期限:平成31年2月22日(金))。</p> <p>PMDA品質管理部医薬品品質管理課 課長補佐 原賢太郎                  アンケート送付先メールアドレス: hara-kentaro@pmda.go.jp                  問い合わせ電話番号: 03-3506-9446</p>

参加者名	所属企業名	所属部署名	主な担当業務	品質保証業務の経験年数	グループディスカッションで議論したいと考える項目	PQSがGMP省令の要求事項とされた場合の不安要素	その他のご要望等

【事務局より】アンケートにご協力いただきありがとうございます。当日は活発な議論を通してPQSの理解を深め、多くの情報を持ち帰っていただきたいと思います。皆様のご参加をお待ちしています。



# GMP省令改正案とPMDA査察の事例及び今後の方向性について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
品質管理部

平成30年9月10日(月) 本間ひとみ  
平成30年9月14日(金) 益山 麻貴



1

## 本日の内容

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

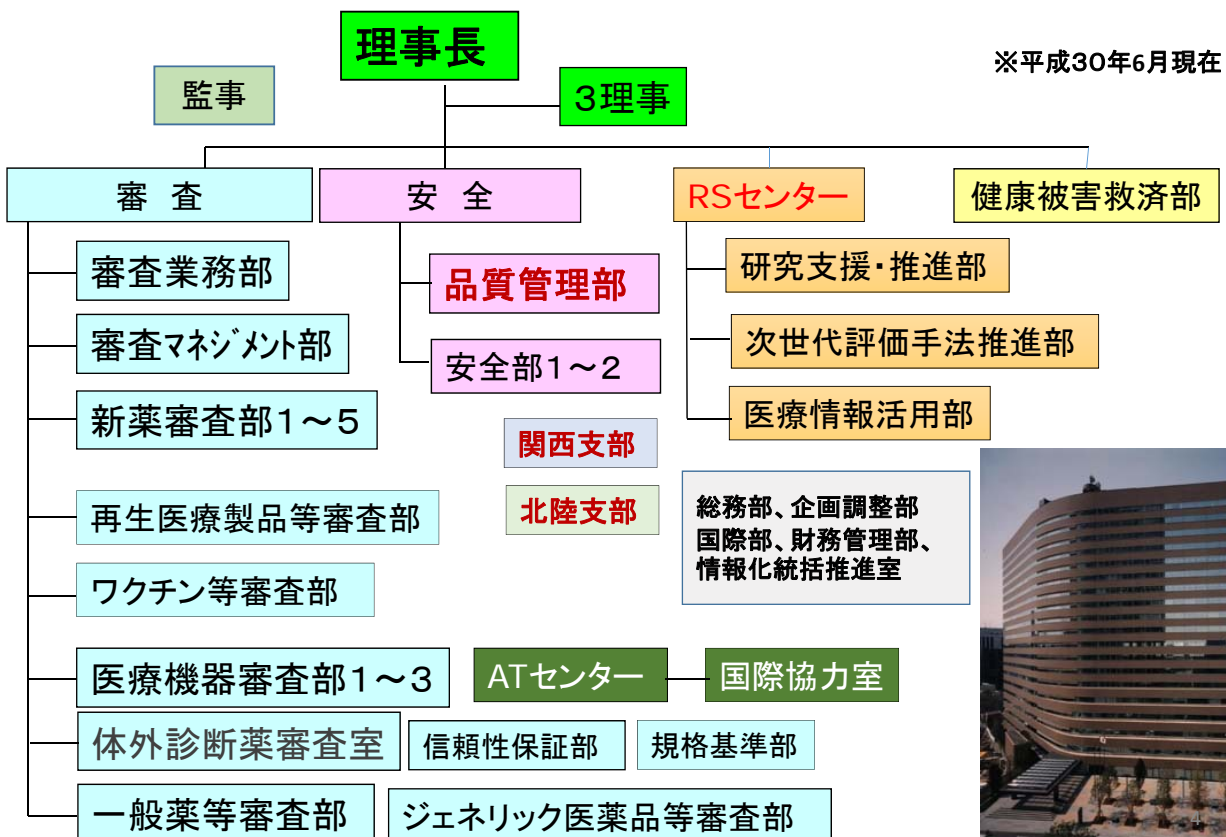
2

セイフティ・トライアングル  
～3つの業務による総合的なリスクマネジメント～

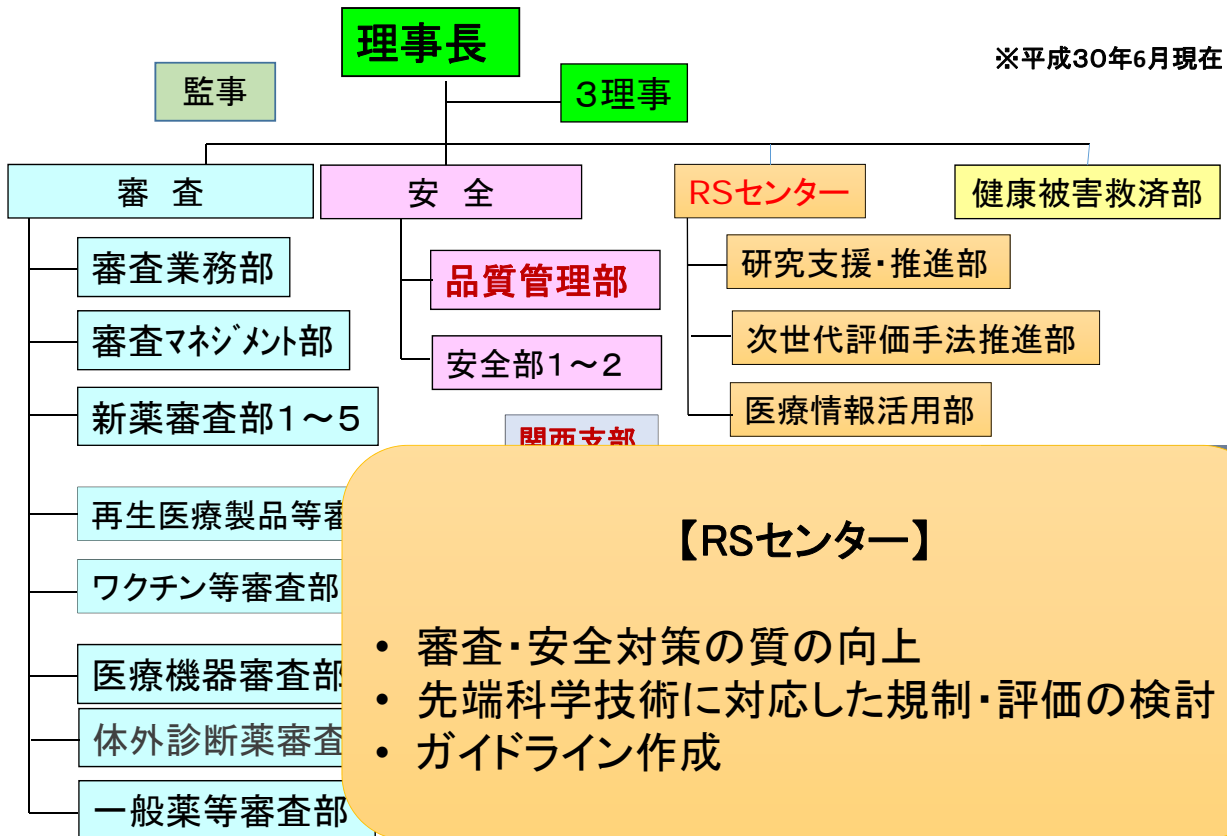


3つの業務を一体として行う**世界で唯一の公的機関**として、**レギュラトリーサイエンス**に基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、**医療水準の向上に貢献**する <sup>3</sup>

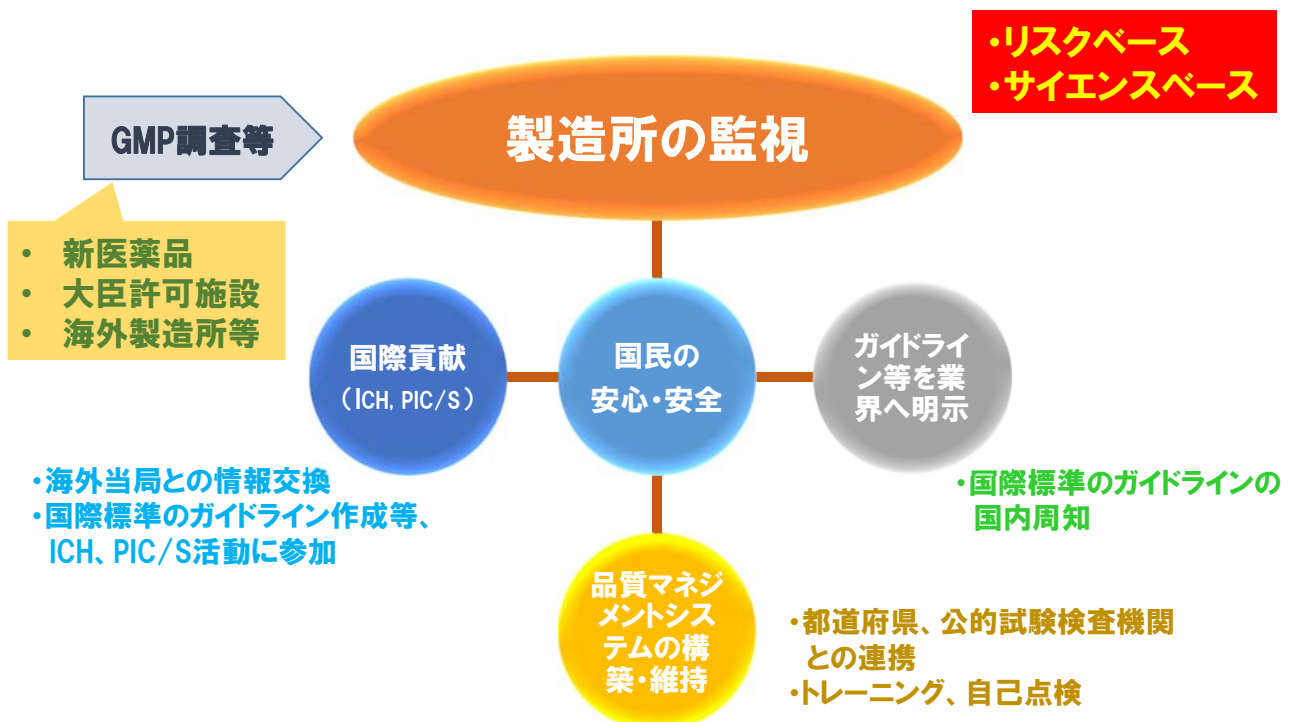
医薬品医療機器総合機構(PMDA)について



# 医薬品医療機器総合機構(PMDA)について



## 品質管理部の業務方針



## 2. 国際活動

- アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター
- PIC/S GMPガイドライン制定・改訂への関与
- 2019年 PIC/S総会・セミナーの日本での開催

7

### PMDA北陸支部及びアジア医薬品・医療機器 トレーニングセンター

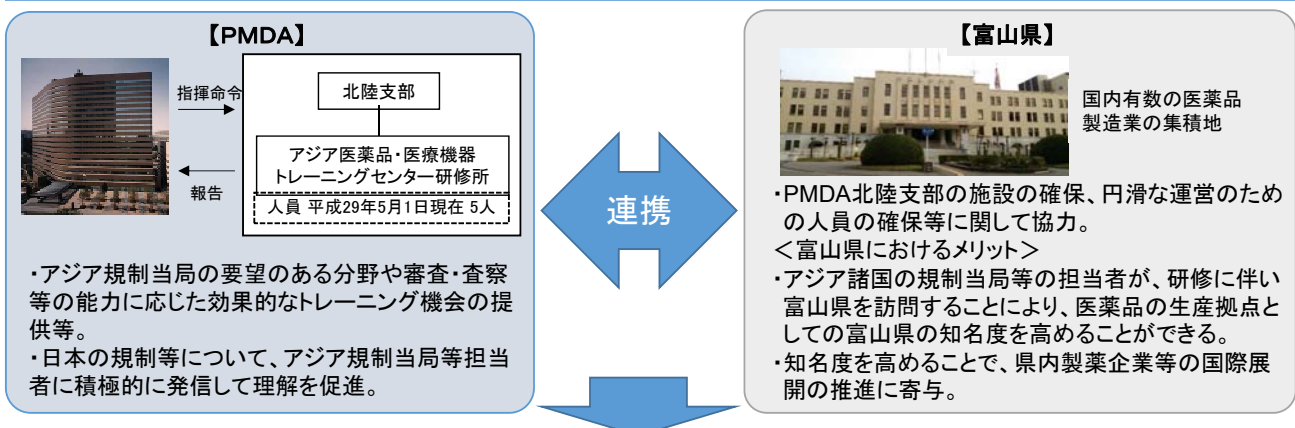
(概要)

- 【設置場所】 富山県庁くすり政策課内
- 【設置時期】 平成28年6月9日
- 【実施業務】 富山県を拠点とする医薬品の製造所において、アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターが行うGMP調査に関する研修の実施等

平成28年3月に策定された政府関係機関移転基本方針に基づき設置

○政府関係機関移転基本方針～抜粋～

(富山県) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の支部を設置し、同支部に設置されるアジア医薬品・医療機器トレーニングセンター研修所において、アジアの規制当局担当者に対し、GMP調査に関する研修を実施する。



**アジア全体の医薬品・医療機器等の規制のレベルアップに貢献**

8

# アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター研修

## アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター (PMDA-ATC)

### GMP査察官に対するトレーニング

日本製薬工業協会の皆様のご協力の下で  
模擬査察によるGMP査察トレーニングを実施

リスクベースの査察計画

製品品質リスクの理解

データの完全性

特にアジア地域のGMP査察官  
のスキルアップ

アジア地域の医薬品製造所の  
GMPレベルの向上

9

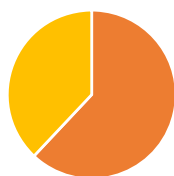
## トレーニングの実績



開催年	開催場所	トレーニング分野	参加人数
2016年	北陸支部 (富山県)	固形製剤	19名 (12ヶ国)
2017年	山口県	ワクチン (無菌性保証)	13名 (13ヶ国)

**1回目・2回目ともに、参加者から高い評価を頂きました。**

期待した知識が得られたか？



More than expected 62%  
As expected 38%

講義全体の評価



Excellent 54%  
Very good 38%  
Good 8%

2017年トレーニング報告書(PMDA作成)

今後とも、御協力を賜りますようお願い申し上げます。<sup>10</sup>

## PMDAが参加しているPIC/S GMPガイドライン制改訂作業

- Annex1(無菌医薬品製造)  
従来のガイドラインの改訂。
- 指摘事項のクラス分け WG:  
新規作成。ドラフト内容を確認中。
- Annex 2(生物学的医薬品) WG:  
ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product: 再生医療等製品)にも対応出来るように従来のガイドラインを改訂。
- Data Integrity WG:  
ドラフト改訂版を公開予定。

11

平成30年5月25日厚労省報道発表より改変

お知らせ

**PIC/S総会とセミナーが、2019年11月に日本で初めて開催されます。**  
～ 開催地は富山県富山市に決定しました。 ～

医薬品査察当局の国際的な団体である、PIC/S総会とセミナーが、2019年11月11日(月)から15日(金)にかけて、**富山県富山市**で開催されることが決まりましたのでお知らせします。

これは、先日(4月17日～18日)、スイス・ジュネーブで開催されたPIC/S総会です。PIC/S総会とセミナーが日本で開催されるのは、今回が初めてとなります。国内外の「医薬品の製造及び品質管理(GMP)査察担当者」が集まるこのセミナーでは、**無菌医薬品の品質保証をテーマ**とするワークショップなどを予定しており、国際的なGMP査察能力の向上、日本の医薬品GMPに対する信頼性などにつながることを期待されます。

※日本がPIC/S 加盟して以降の総会・セミナーの開催地

2014年10月	フランス(パリ)	2017年9月	台湾(台北)
2015年10月	インドネシア(ヌサ・ドゥア)	2018年9月	米国(シカゴ)
2016年 7月	英国(マンチェスター)		

12

# 3. GMP省令改正案

厚生労働行政推進調査事業

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

## GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究

### 【注意事項】

これから説明するGMP省令改正案はあくまで研究班から厚生労働省へ提出した研究成果物です。今後、厚生労働省内での検討により、変更等される可能性があります。

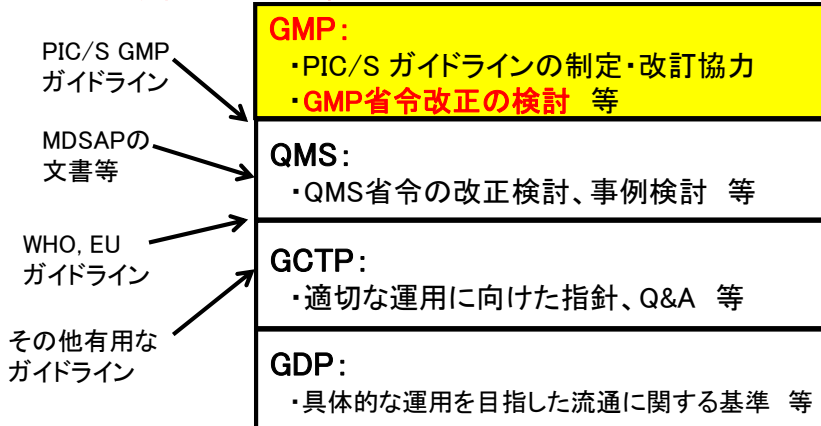
13

## GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究

### 研究の目的:

医薬品(GMP)、医療機器(QMS)及び再生医療等製品(GCTP)の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通に関する基準(GDP)や医薬品添加剤について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

### 方法と期待される効果



研究代表者: 櫻井信豪

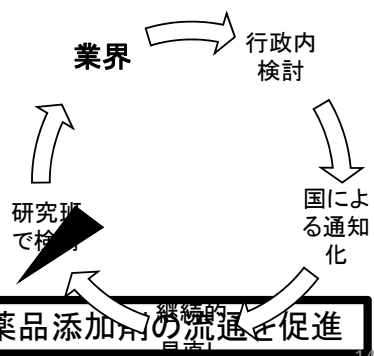
分担研究者

GMP: 坂本知昭(国衛研)

QMS: 宮本裕一(埼玉医大)

GCTP: 紀ノ岡正博(大阪大)

GDP: 木村和子(金沢大)



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進

14

# 厚生労働行政推進調査事業(櫻井班)の研究 (GMP関連分野 GMP省令改正)

## 【研究班メンバー】

研究代表者 櫻井 信豪(PMDA品質管理部)

研究分担者 坂本 知昭(国立医薬品食品衛生研究所)

### 研究協力者

日本PDA製薬学会、日本製薬団体連合会(日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本OTC医薬品協会)並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々

PMDA品質管理部

オブザーバー 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

15

## GMPをとりまく環境を振り返る

2005	2010	2015	2020
●GMP省令改正('04/12)	●ICHQ9(品質リスクマネジメント:QRM)通知('06/9)		
	●ICH Q10(医薬品品質システム:PQS)通知('10/2)		
		●改訂GMP施行通知('13/8)	
		●日本のPIC/S加盟('14/7)	
		●不正製造問題→一斉点検('15~'16)	
		●データ完全性がトライン(MHRA他'16)	
		●PIC/SガイドラインにPQS導入('17/1)	

16



# 不正製造問題



## 経営層の関与

- 経営層にタイムリーに情報が伝達できるか？
- その情報は適切であるか？（正確さ、深さ）
- 経営層は遅滞なく判断が出来ているか？（品質重視）
- 経営層はリソースの配分を適切にできているか？
- 行政へのアクセスの決断。

ICH Q10(医薬品品質システム)のさらなる浸透を。

ICH Q10の取り込みはグローバルな流れでもある。

# 「製造実態と製造販売承認書との整合の確保」

国内製造販売品目の**約7割**で  
製造販売承認書との相違\*（一斉点検）

↓  
再発防止のため、

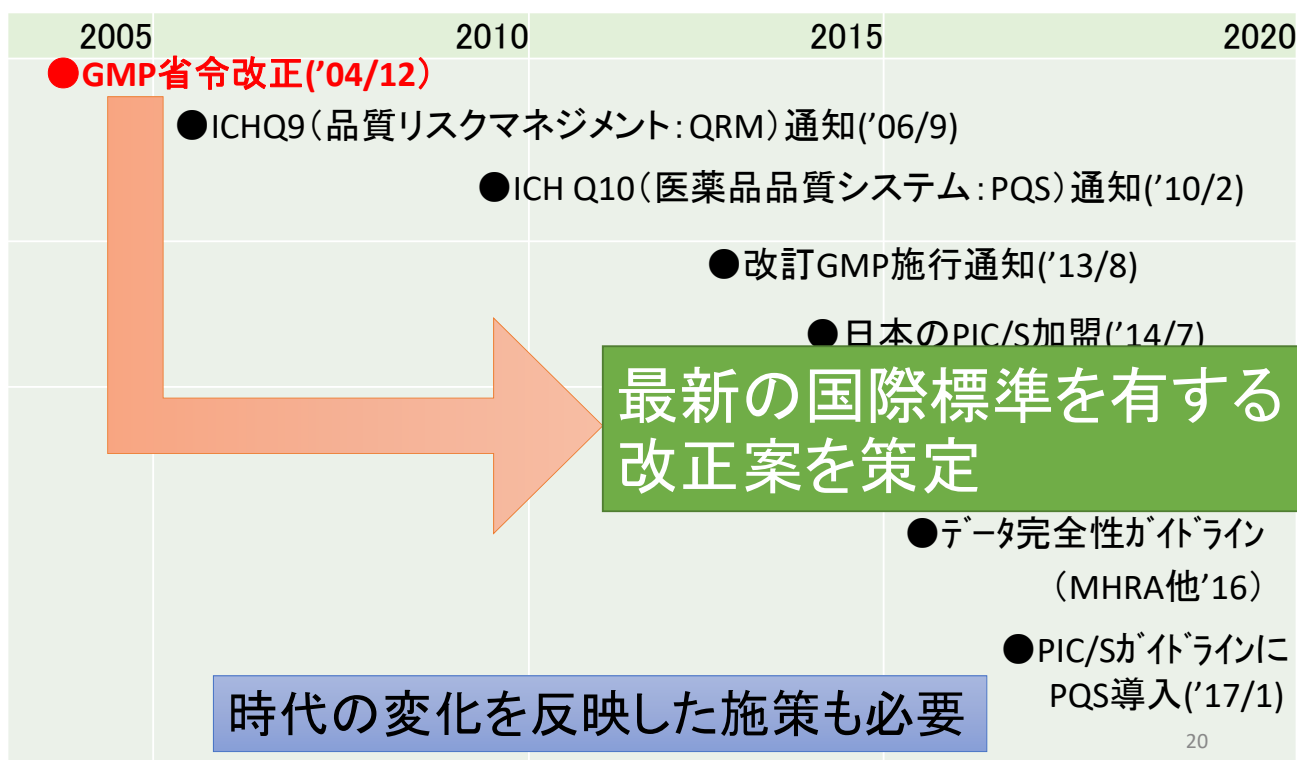
**製造実態と承認書との整合性を確保するための活動**  
を確実に行う必要がある。



- 製造手順等の変更時
  - 承認事項の変更手続き（変更届・一変申請）の**必要性を評価**。
  - 必要な場合は**製販に連絡・連携**。
- 取りこぼしがないか**監視する活動も必要**（自己点検）。

\*2016/6/1 MHLW press release 医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果

## GMPをとりまく環境を振り返る



# GMP省令改正の見直しの方針

## 国際標準のGMP基準



- 品質保証体制の更なる充実
- ICH, PIC/S等グローバルな動き
- 最近の不正製造問題や承認書との整合性確保も意識

21

## GMP省令改正案の具体的内容

### 【主な改正提案事項】

- ◆ 医薬品品質システム
- ◆ 承認書遵守の徹底
- ◆ GMP施行通知(2013年8月30日付)に追加した、PIC/S GMPガイドライン重要項目
- ◆ 品質保証(QA)業務担当の設置
- ◆ 製販業者への連絡・連携
- ◆ 設備共用に関する規定
- ◆ Data Integrity

※ あくまで研究班の提案

22

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

**第四条 上級経営陣の責任**

**第五条 品質リスクマネジメント**

**第六条 製造販売業者との取り決め**

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

**第十五条 製品品質の照査**

**第十六条 安定性モニタリング**

**第十七条 原料等の供給者管理**

**第十八条 外部委託業者の管理**

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

23

# 第四条 上級経営陣の責任

研究班案

## コンセプト・背景

ICH Q10(医薬品品質システムガイドラインについて(2010/2/19 薬食審査発0219第1号 薬食監麻発0219第1号))の考えを導入。

- 医薬品のライフサイクル全期間での継続的改善を促進する。
- 医薬品製造のための近代的な品質システムを作成し、既存のGMPを増強する。

## 海外での導入状況

- EU GMPに導入(2013/1)
- PIC/S GMPに導入(2017/1)

## 国内事情

- 国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書(2015/11)

24

### コンセプトの詳細

- 上級経営陣が、医薬品品質システムの確立と実施の責任を持つとした。
- 省令には、上級経営陣が責任を負うべき業務として、医薬品品質システムに係る重要事項を明示。
  - 一. 品質方針の確立
  - 二. 品質目標の設定と周知及び評価
  - 三. 適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供
  - 四. マネジメントレビューの実施
  - 五. 情報伝達の仕組みの構築/維持

25

## 経営層の関与

- 経営層にタイムリーに情報が伝達できるか？
- その情報は適切であるか？（正確さ、深さ）
- 経営層は遅滞なく判断が出来ているか？（品質重視）
- 経営層はリソースの配分を適切にできているか？
- 行政へのアクセスの決断。

ICH Q10(医薬品品質システム)のさらなる浸透を。

ICH Q10の取り込みはグローバルな流れでもある。

26

## 省令案文

(上級経営陣の責任)

### 第四条

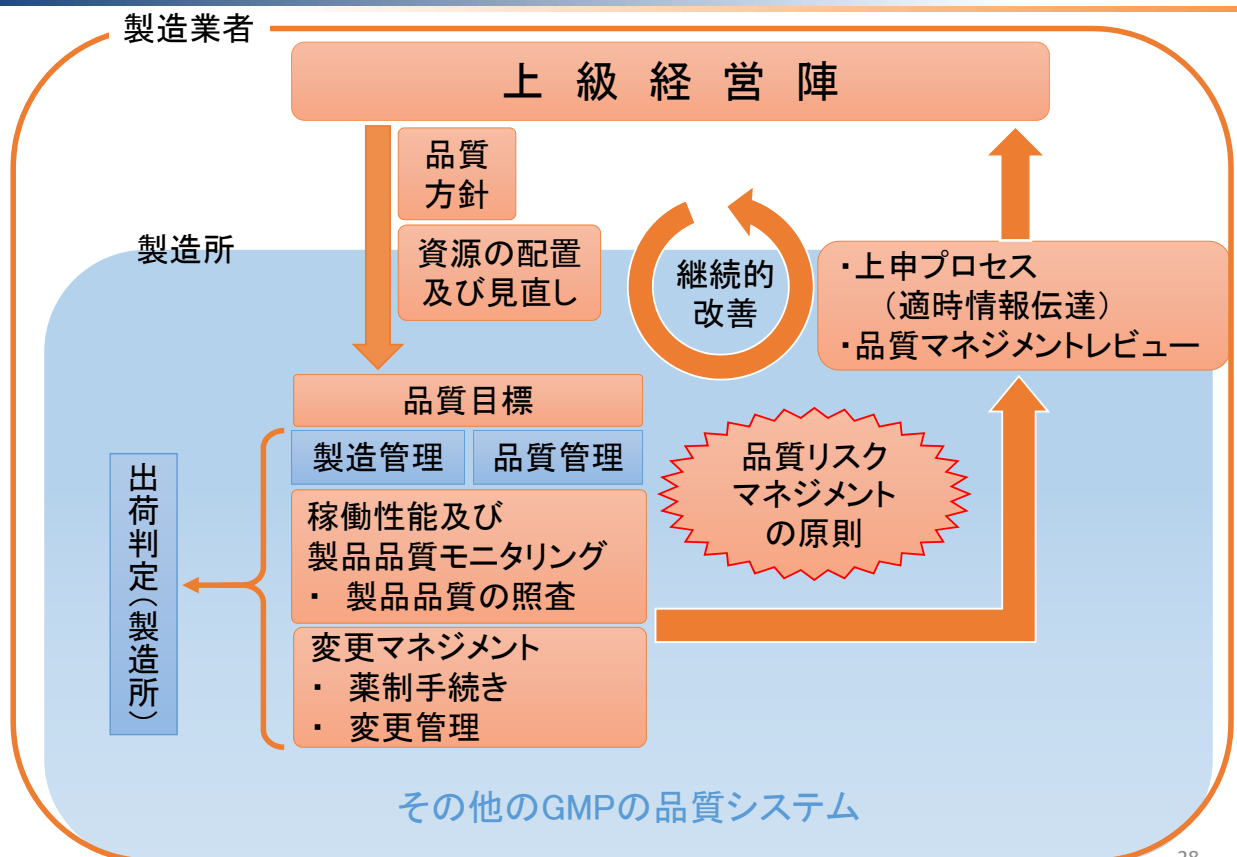
上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

- 一. **品質方針**を確立し、**医薬品品質システム**の要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、**品質目標**を定め、**医薬品品質システム**に関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、**実効性**を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な**資源を配分**するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。
- 四. 製造所ごとに**マネジメントレビュー**を定期的実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための**資源を配分**すること。
- 五. 製造所ごとに、製品品質及び**医薬品品質システム**の問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための**情報伝達**の仕組みを、構築、維持すること。

● 用語は、ICH Q10の用語をできる限りそのまま用いた。 27

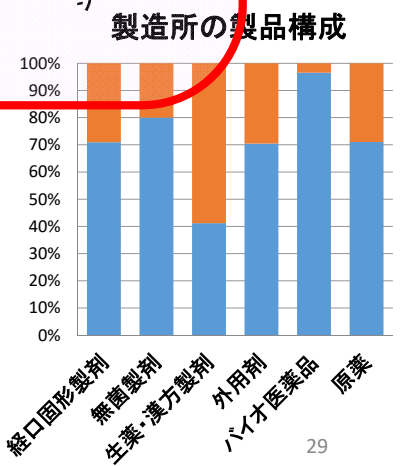
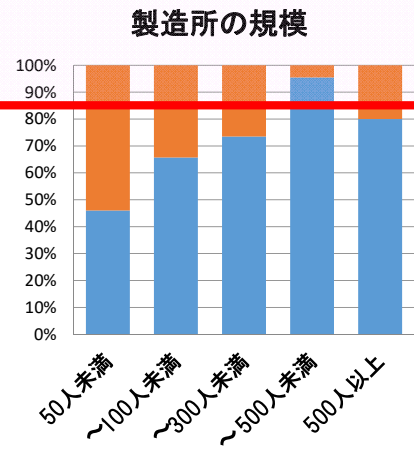
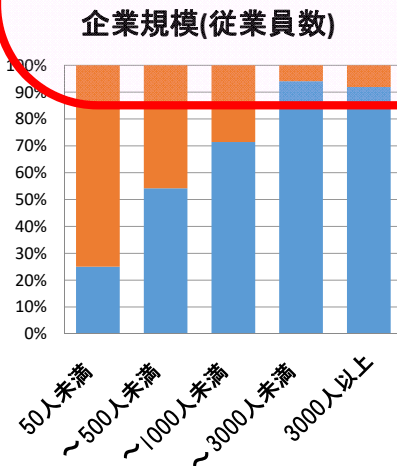
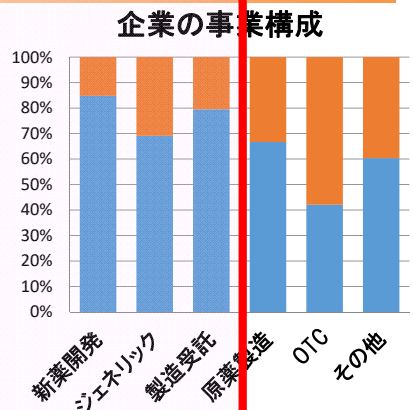
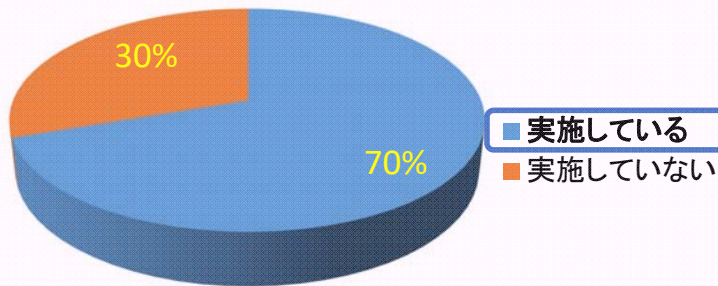
## ICH Q10(医薬品品質システム)とGMPの関連

省令に新規追加。

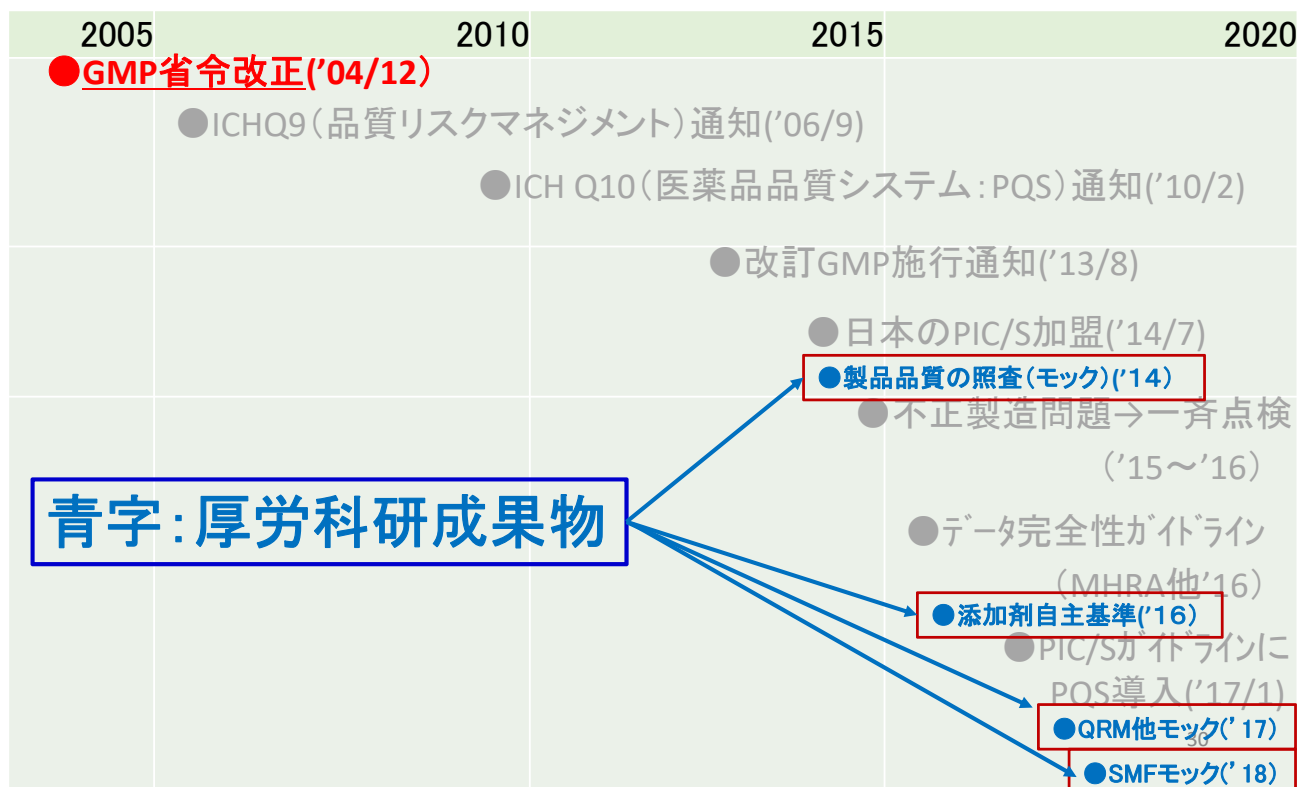


# ICH Q10の浸透状況：医薬品品質システムの導入状況

アンケート期間：2015年2月13日から4月17日  
 アンケートにご協力いただいた製造所：438製造所



## 厚労科研(櫻井班)が作成したサポートツール



# 厚労科研(櫻井班)が提供したサポートツール

## ■ 製品品質の照査の事例

平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」

<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

## ■ 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビュー

平成29年7月7日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

## ■ 医薬品添加剤GMP自主基準2016版

平成28年8月24日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品添加剤GMP自主基準について」

<http://www.jpec.gr.jp/gmpguide/gmp2016.pdf>

## ■ サイトマスターファイル

製薬協・APAC(Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations)での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成した。

<https://www.pmda.go.jp/files/000224441.pdf>

31

## 第四条 上級経営陣の責任 用語の定義

研究班案

### コンセプト

- **医薬品品質システム**、**上級経営陣**、**是正措置**、**予防措置**、**品質**を第2条(定義)に追加。
- ICH Q10の用語をできる限りそのまま用いた。

### 省令案文

#### (定義)第二条

- この省令で「**医薬品品質システム**」とは、品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。
- この省令で「**上級経営陣**」とは、製造所に対して、資源を配分する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)。
- この省令で「**品質**」とは、製品、システム又は工程に係る本質的性質の組合せが要求事項を満たす程度をいう。
- この省令で「**是正措置**」とは、検知された不適合又は他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する措置をいう。
- この省令で「**予防措置**」とは、起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。

32



## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

#### 第四条

上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。

### 施行通知案文

GMP施行通知案で、上記事項を構築・実施する上で必要な事項を、ICH Q10の記載に則して解説。

- 上級経営陣の責任について解説。
  - ・ 製造業者等の上級経営陣は、医薬品等を使用する患者を保護するという使命の認識のもと、自らの責任において医薬品品質システムを適切に確立し、実施する必要がある。
  - 企業規模に応じて、医薬品品質システムの構築の形態に自由度を持たせた。
  - ・ 医薬品品質システムは製造所ごとに独立したシステムとしてもよいし、複数の製造所又は製造販売業者を含めた会社全体を一つのシステムとして確立してもよい。なお、その適用範囲を明確にしておくこと。

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

#### 第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針が含むべき事項を解説。

### 施行通知案文

- ・ 第1号の「品質方針」とは、医薬品品質システムの「2.2品質方針」に相当するものであり、次の通りであること。なお、品質方針は、原則として医薬品品質システムの適用範囲ごとに1つ定めること。
  - ア. 企業の品質に関する全体的な意図及び方向を示すものであること。
  - イ. 適用される規制要件に適合することを求めるものであること。
  - ウ. 医薬品品質システムの継続的改善を促進するものであること。

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

#### 第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、**品質目標**を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、**必要な資源を配分**するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針・品質目標は、職員への周知を十分に行う必要がある。
- 定期的に、品質方針の有効性をレビューすること。

### 施行通知案文

- **品質方針**は医薬品品質システムの適用を受ける全ての部門の**人員に伝達され、理解**されなければならない、また、その有効性については**定期的にレビュー**されなければならない。
- 第2号の「**品質目標**」とは、医薬品品質システムの「2.3品質計画」中の品質目標に相当するものであり、上級経営陣が品質方針を実施するため必要とされる事項を規定し、**組織内に伝達**されることを確実にするものであること。

35

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

#### 第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、**必要な資源を配分**するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- 品質方針・品質目標の達成のため、必要な資源配分を行うこと。

### 施行通知案文

- 第3号は、**品質目標を達成するため、製造所に対して適切な資源並びに従業員に対して適切な訓練を提供**することを求めるものであること。なお、企業の規模に応じて、上級経営陣の元で管理業務を行う経営陣が行うことでもよい。

36

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、**医薬品品質システムの要素**を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

- ICHQ10に示す**医薬品品質システムの要素(Pharmaceutical Quality System Elements)**を実施事項として省令に明示。要素(4項目)を施行通知にて解説。

### 施行通知案文

- 第1号の「医薬品品質システムの要素」とは、医薬品品質システムの「3.2 医薬品品質システムの要素」に相当するものであり、次に示すものであること。
  - ア. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の**モニタリングシステム**
  - イ. 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
  - ウ. **変更マネジメントシステム**
  - エ. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の**マネジメントレビュー**

37

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

### 省令案文

第四条 <略>

- 四. 製造所ごとに**マネジメントレビュー**を定期的を実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。

- マネジメントレビューの実施単位及び実務者は、企業規模に応じて自由度を持たせた。
- 複数の製造所を一括してマネジメントレビューする場合においても、全ての製造所を対象とする必要があるとした。

### 施行通知案文

- 企業の規模に応じて、上級経営陣がマネジメントレビューし、必要な資源を配分する。**企業の規模に応じて、経営陣がレビューを行い、上級経営陣に上申し、必要な資源を配分することでもよい。**
- 複数の製造所を一つの医薬品品質システムで管理する場合においては、上級経営陣が各製造所を対象として一括してマネジメントレビューを実施することでもよいが、その場合、**全ての製造所を対象とし、レビューされない製造所がないよう留意すること。**
- マネジメントレビューの結果に基づき、製造所ごとに品質目標を定めること<sup>38</sup>

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

#### 第四条 <略>

五. 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。

●情報伝達について、ICHQ10に則した解説を行うこととした。

### 施行通知案文

• 第5号の「情報伝達」とは、医薬品品質システムの「2.5内部の情報伝達」に相当するものであり、上級経営陣は、医薬品品質システムが有効に機能するために、組織内に適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立し、製品品質及び医薬品品質システムの問題について、適切かつ適時に情報交換が行われることを担保すること。

39

## 第四条 上級経営陣の責任 解説

研究班案

### 省令案文

#### 第四条 <略>

- 一. 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。
- 二. 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。
- 三. 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。

●ICHQ10に示す「品質マニュアル」に相当する文書であることを解説。

### 施行通知案文

• 第1号の「文書化」とは、医薬品品質システムの「1.8 品質マニュアル」に相当する文書を作成することが求められているものであること。

40

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

41

研究班案

## GMP施行通知(2013/8/30)に追加した事項を省令へ

- 品質リスクマネジメント(第五条)
- 原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管(第十四条に追加)
- 製品品質の照査(第十五条)
- 安定性モニタリング(第十六条)
- 原料等の供給者管理(第十七条)

GMP施行通知の施行から5年近く経過し、製薬企業における運用が浸透。

## 2017年の実地調査における指摘事項例

以下の項目に関する不備事項の例をご紹介します。

- 原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管
- 製品品質の照査
- 安定性モニタリング
- 原料等の供給者管理

注) 事例は実際の指摘事項文を編集したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご留意ください。

43

## 参考品保管に関する指摘事項例

- ◆原料の参考品について、保管している参考品の出納記録を作成していなかった。(参考品が不適切な目的で使用され、必要な場合に当該ロットの品質評価ができなくなるおそれがあった。)
- ◆リテスト日が設定されている原薬の参考品の保管期間の起点を、出発原料の仕込み日としていた。リテスト日が設定されている製品は、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から少なくとも3年以上は保管するよう手順を見直すよう指導。なお、リテスト期間が3年を超える等の場合は、原薬が市場で入手できる全期間にわたり参考品が保管されるよう規定する必要がある。
- ◆参考品として、試験必要量の2倍量以上の量を保管していなかった。

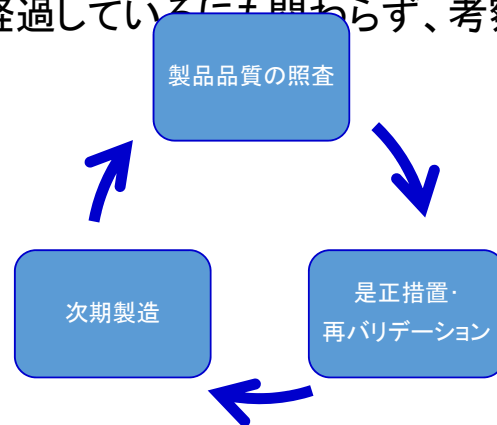
44

## 製品品質の照査に関する指摘事項例

◆製品品質の照査の報告書の作成期限が「最終ロットの製造から6ヶ月以内」と規定されており、タイムリーに製品品質の照査が行われる手順となっていなかった。製品品質の照査の結果を翌年以降の製造に適切に反映できるような仕組みとするよう指摘。

◆製品品質の照査の評価結果が、次の活動に繋がっていなかった事例。

収率の基準値を設定する必要があると考察されていたが、製品品質の照査が実施されてから半年以上経過しているにも関わらず、考察に対する措置が講じられていなかった。



45

## 安定性モニタリングに関する指摘事項例

◆安定性モニタリング用チャンバーに保管している検体のリスト及び保管検体の出納記録がなかった。安定性モニタリングに係る試験が適切な時期に実施され、かつ終了後は検体が適切に廃棄され、不要な検体が安定性チャンバーに残っていて不正に使用されること等が無いよう、保管検体のリスト及び出納記録を作成するよう指摘。

46

## 原料等の供給者管理に関する指摘事項例

- ◆製販が行っている原薬の供給者管理について監査結果を得ていなかったため、手順に規定するよう指摘。
- ◆受入試験の結果等を指標として供給者を定期的に評価し供給者管理にフィードバックするシステムが無く、問題のある供給者に対して監査頻度を見直す等の措置をとる体制となっていなかった。
- ◆年間計画を作成していたが、計画どおり監査を実施したかを確認しておらず、計画どおり監査できなかった供給者が、翌年度の計画の対象に含まれていなかった。監査対象の供給者を漏らすことなく計画的に監査を実施できるよう指摘。

47

## 第五条 品質リスクマネジメント

研究班案

### コンセプト

●品質リスクマネジメントの適用範囲として、「製品の製造管理及び品質管理」だけでなく、「製造所における医薬品品質システム(PQS)」も対象とする。

### 省令案文

(品質リスクマネジメント)

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。

### 省令案文

(定義)

第二条

●この省令で「品質リスクマネジメント」とは、医薬品又は医薬部外品の製造管理及び品質管理並びに医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。

●適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、ICHQ9の原則に則して運用を。

48



# 第五条 品質リスクマネジメント 解説

研究班案

## 省令案文

第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。

- 適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、**ICHQ9の原則に則して解説**。

## 施行通知案文

- ・ 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。また、**製品の品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結**するようにすること。
- ・ 製造業者等はICHQ9品質リスクマネジメントガイドライン等の手法により、それが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。
- ・ 品質リスクマネジメントの結果、適切な資源及び訓練を提供する必要がある場合は、**上級経営陣が適切に行うことを求める**ものである。

49

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

**第四条 上級経営陣の責任**

**第五条 品質リスクマネジメント**

**第六条 製造販売業者との取り決め**

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

**第十五条 製品品質の照査**

**第十六条 安定性モニタリング**

**第十七条 原料等の供給者管理**

**第十八条 外部委託業者の管理**

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

50

## 背景

- 製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検  
厚生労働大臣により承認を得た医薬品の内、約7割において相違。  
(2016/6)
  - 法令上の規定  
製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きは、製販業者が主体だが、製造業者が製造・試験方法の変更を製販へ適切に連絡することが不可欠。
  - 製造拠点のグローバル化  
製販業者→製造業者（GQP省令）
- 「製造業者－製販の連携・情報共有」及び「製造販売承認事項の遵守」  
における、  
製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示。

51

## コンセプト

- GQP省令 第7条(製造業者等との取決め)を基に、条文(製造販売業者等との取決め)を新設。
- GQP省令関連通知を参考に、この条文の解説案  
(施行通知)を作成。

52

省令案文

第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を取り決め、これを第十条に規定する文書又は第十一条に規定する文書に記載しなければならない。

一～四 <略>

五. 製造・品質関連業務についての変更が当該製品の品質又は製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者

六. 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者

イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報

ロ その他当該製品の品質等に関する情報

七. その他必要な事項

製販への連絡・製販との連携

◆ 製造販売業者との取決め

GQP省令第7条(製造業者との取決め)を、GMP省令要求事項としても明記。

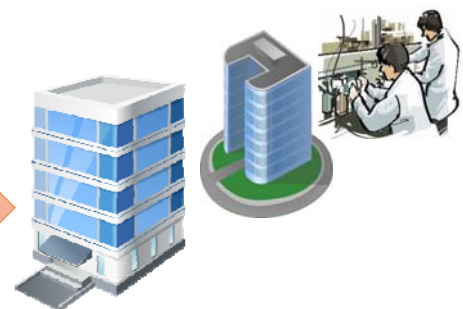
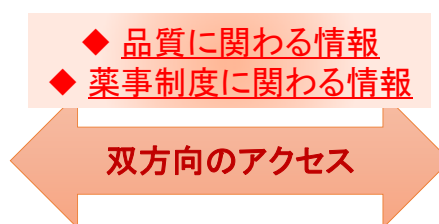
◆ 取決めに基づいた連絡・連携の実施

● 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手

- ✓ 安定性モニタリング結果の異常値
- ✓ 重大な逸脱
- ✓ 品質・承認書に影響のある変更
- ✓ 品質情報



製造業者／製造所



製造販売業者

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

55

## 第十八条 外部委託業者の管理

研究班案

### 背景

一斉点検で見つかった承認書との相違に、外部試験検査機関における試験方法の変更が多く含まれていた。

✓製造業者は、外部試験検査機関における変更管理も把握する必要がある。

✓その他に、製品品質に影響のある業務を委託する業者の管理も必要である。



「ICH Q10ガイドライン」に示される、「外部委託作業(2.7)」を基に条文を新設。

56

## コンセプト

- ICHQ10に示される外部委託作業(2.7)を参考に条文を新設。
- 原料等の供給者は、原料等の供給者管理(案第17条)で規定。本条項の対象外と整理。

## 省令案文

### (外部委託業者の管理) 第十八条

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 一. 外部委託業者の適性や能力を監査などにより確認したうえで、承認すること。
- 二. 外部委託業者と、取決めに締結すること。
- 三. 前号の取決めを行った外部委託業者における外部委託作業が、適正かつ円滑に行われていることを適切に確認すること。必要に応じて改善の指示をすること。

57

# GMP省令改正案の構成

## 第一章 総則

- 第一条 趣旨
- 第二条 定義
- 第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

- 第四条 上級経営陣の責任
- 第五条 品質リスクマネジメント
- 第六条 製造販売業者との取り決め
- 第七条 製造部門、品質部門
- 第八条 製造管理者
- 第九条 職員
- 第十条 製品標準書
- 第十一条 手順書
- 第十二条 構造設備
- 第十三条 製造管理
- 第十四条 品質管理
- 第十五条 製品品質の照査
- 第十六条 安定性モニタリング
- 第十七条 原料等の供給者管理
- 第十八条 外部委託業者の管理

- 第十九条 製造所からの出荷の管理
- 第二十条 バリデーション
- 第二十一条 変更の管理
- 第二十二条 逸脱の管理
- 第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 第二十四条 回収処理
- 第二十五条 自己点検
- 第二十六条 教育訓練
- 第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

58

赤字:新設した条文  
青字:追記修正した条文

## 第七条 製造部門、品質部門

### コンセプト

- ◆ 従来の品質部門に 品質保証に係る業務を担う組織 (QA) の設置を規定。
- ◆ 製造管理者の管理監督の下、品質保証に係わる業務を実際に遂行する組織。

### 省令案文

#### 第七条

製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品(法第二条第十項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造部門及び品質部門を置かなければならない。

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

59

## 第七条 製造部門、品質部門

### 省令案文

#### 第七条 <略>

2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。

3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

- QA業務の趣旨について施行通知に記載。

### 施行通知案文

第2項の「品質保証に係る業務を担う組織」とは、製造所における製造手順等が適切であることを管理するために、製造部門及び品質管理に係る業務を担う組織が行う業務を保証する組織の設置を求めているものである。

60

## “品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

### ● 製造販売承認事項の遵守

- ◆ 省令案文 第8条 製造管理者
- ◆ **製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないよう、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。**

### ● 製造管理

- ◆ 省令案文 第13条 製造管理
- ◆ 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により**製造管理が適切に行われていることを確認**し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

### ● 製品品質の照査

- ◆ 省令案文 第15条 製品品質の照査
- ◆ 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**製品品質の照査を行うこと**等。

### ● 原料等の供給者の管理

- ◆ 省令案文 第17条 原料等の供給者管理
- 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない：**原料等の供給者を承認**すること等

61

## “品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務

(続き)

### ● 出荷判定

- 省令案文 第19条 出荷の管理
- 第製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、(中略)製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

### ● バリデーション

- 省令案文 第20条 バリデーション
- バリデーションの計画及び結果を**品質保証に係る業務を担う組織**に対して文書により報告し、承認を受けること。

### ● 変更の管理

- 省令案文 第21条 変更の管理
- 変更による製品品質及び製造販売承認事項への影響評価、変更の承認**

### ● その他、GMP上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認する

- ◆ **逸脱管理**の結果
- ◆ **回収**に係る記録
- ◆ **自己点検**結果
- ◆ **品質情報の処理**結果

62

## “品質保証に係る業務を担う組織”が管理するとした業務(解説)

### 事例集で解説予定の考え方

#### 一変更の管理における、QA業務のあり方一

変更の管理の実施責任者は、「品質保証の業務を担う組織」である。品質保証の業務を担う組織の指示の下に、個々の担当者(実務担当者)が行った評価や製販連絡に対しても、品質保証の業務を担う組織は、最終的な責任を負う必要があり、確認及び承認を行わなければならない。

63

## GMP省令改正案の構成

研究班案

### 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

### 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

#### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門 品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

#### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

#### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

#### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

#### 第五節 雑則

### 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

64

赤字:新設した条文  
青字:追記修正した条文



## コンセプト

- ◆ 医薬品品質システム(PQS)の導入に伴い、製造管理者の責務を見直した。
- ◆ 品質部門に「品質保証に係る業務を担う組織」を設置し、製造管理者がその組織を管理するイメージ。
  - (1) PQSの運用を管理。
  - (2) PQSの改善の必要性を上申。
  - (3) 製造販売承認事項と製造実態に相違が生じないように管理。

## 省令案文

(製造管理者)

第八条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一. 製造管理、品質管理及び品質保証に係る業務(以下「製造・品質関連業務」という。)を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られ、医薬品品質システムが適切に運用されるよう管理すること。
- 二. 医薬品品質システムの実施状況を確認し、改善の必要性を上級経営陣に報告すること。
- 三. 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

65

## 省令案文

(製造管理者)

第八条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

<略>

- 三 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

- 製造販売承認事項遵守に係る製造管理者の責務を、施行通知で解説。

## 施行通知案文

第3号は、品質保証に係る業務を担う組織が、製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように変更管理、逸脱管理、自己点検等の業務を適切に行っていることを管理することを求めるものであること。

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

67

# 第十一条 手順書

研究班案

## コンセプト

- 省令案への追加事項に関する手順を追加。
- 従来の「基準書」については、「手順書」の一つとした。
- **Data Integrityの確保**  
手順書を作成する際に、「文書及び記録の完全性を確保」するよう作成することを明記。

# 第十一条 手順書

## 省令案文

(手順書)

第十一条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。

- 一 衛生管理に関する手順
- 二 製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順
- 三 試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順
- 四 製品品質の照査に関する手順
- 五 安定性モニタリングに関する手順
- 六 原料等の供給者管理に関する手順
- 七 外部委託業者の管理に関する手順
- 八 製造所からの出荷の管理に関する手順
- 九 ~十七 <略>

2 製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること。

69

# Data Integrity

## 省令案のコンセプト

文書及び記録の完全性(Data Integrity)の確保は、GMP活動の基本。

※Data Integrityは新しい規制要件ではない。

文書及び記録の完全性確保のための仕組み作り。

⇒Data Integrityのための要素を手順書に落とし込む。

70

## Good Documentation Practices (GDocPs)

- ALCOA +**
- Attributable(帰属)
  - Legible(判読可能)
  - Contemporaneous(同時)
  - Original(オリジナル)
  - Accurate(正確)
  - Complete(完全)
  - Consistent(整合)
  - Enduring(耐久)
  - Available(入手可能)

特に説明をしておきたいポイントを以降3点示します。 71

## ALCOA+

---

### Attributable(帰属)

- 記録されたタスクの実行者が特定できる。
  - 教育訓練を受け認定された従業員によって行われたことの証明になる。
- 記録の変更、訂正、削除を行った場合も同様。
  - 適切な人が変更、訂正、削除を行っているか?

### Contemporaneous(同時的)

- アクション、事象、決定の証拠はそれらが発生したその時に記録しなければならない。
- この文書化は、何が行われ、何がどういう理由で決定されたか、即ち決定の際に何が影響したかを正確に証明するものとして役立つ。

73

### Complete(完全であること)

- 事象を再現できるだけの記録があること。
- 詳細さのレベルはデータの重要性による。
- 電子的に生成されたデータが完全であるためには関連するメタデータ\*も含まれていなければならない。

\* :データのデータ(作成日時、作成者、データタイトルなど)

74

## Data Integrity要素の手順書への落とし込みが不十分だった事例

---

注) 事例は実際の指摘事項文を編集したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご留意ください。

75

## Data Integrity要素の手順書への落とし込みが不十分だった事例

---

### × Attributable(帰属)

- 製品試験の記録書には各試験項目について実際に試験を行った日付と試験者の署名が無かった。

### × Contemporaneous(同時的)

- 試薬の調製時に、試験者は手順書を見ながら作業を行っていたが、記録が必要な事項について、作業の都度記録していなかった。

### × Complete(完全であること)

- 試験記録書には「手順書の通りに実施した」の項目にチェックを付ける様式としており、実際の操作の具体的な記録がなかった。

76

## 第二十七条 文書及び記録の管理

### コンセプト

- 第十一条の手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保。

### 省令案文

(文書及び記録の管理)

第二十七条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、承認、配付、保管等を行うこと。

二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。

**2 製造業者等は、手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保すること。**

77

## GMP省令改正案の構成

### 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

### 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

#### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

第二節 原薬の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第五節 雑則

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

78

赤字:新設した条文  
青字:追記修正した条文

### コンセプト

- 現在、GMP設備の、GMP省令が適用されない製品との共用に関する考え方は、事例集でしか明示されていない。
- 国内製造所で、農薬の設備共用による不適合事例あり。グローバルでも共用を禁止としている農薬等の強い毒性を有する物質の共用を禁止を明記。
- GMP省令適用外の物質について条件付きの共用規定を記載。

### 省令案文

#### 第十二条

<略>

2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、殺そ剤、農薬等の強い毒性のある物の製造に使用してはならない。

3 製品の製造所の構造設備を、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合においては、この限りではない。



# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

81

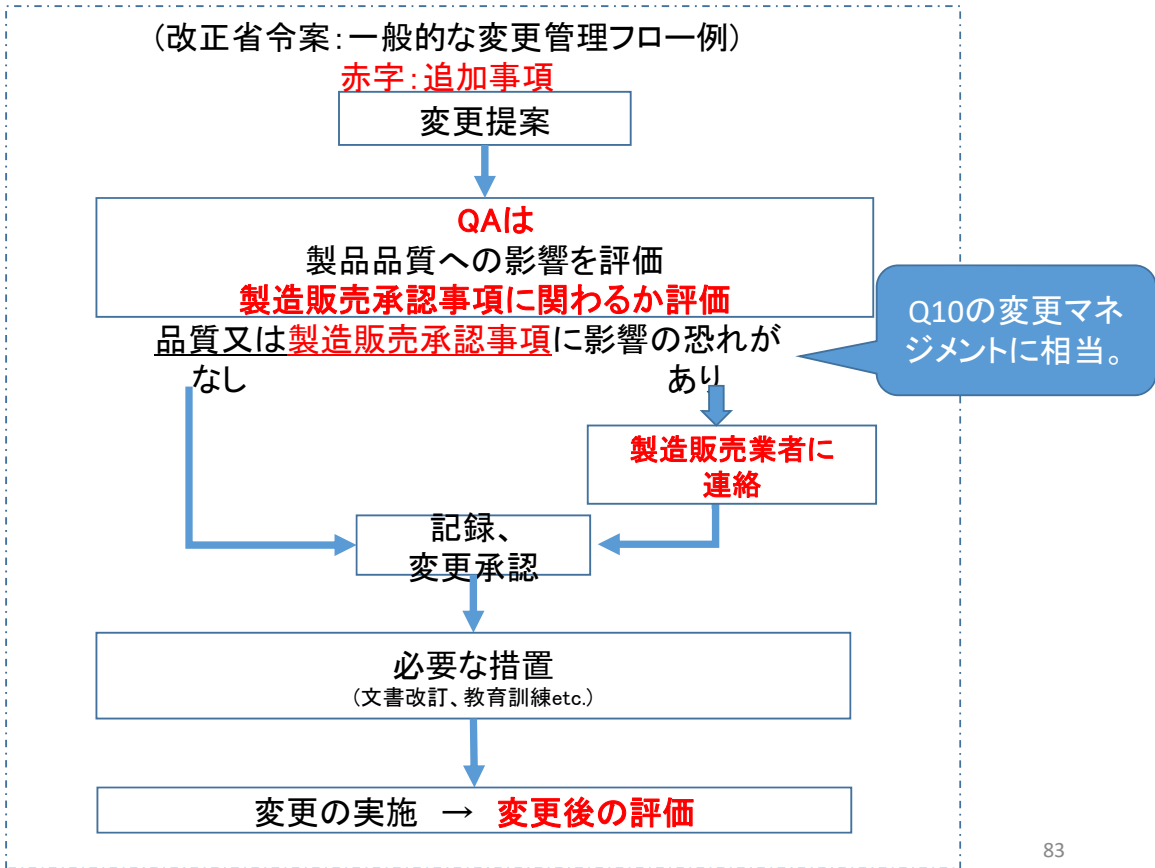
## 第二十一条 変更の管理

研究班案

### コンセプト

- 製造業者は製販と連携し、製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理。
- 変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加。(ICHQ10ガイドラインの変更マネジメントに相当。)
- “品質保証に係る業務を担う組織(QA)”が変更管理業務を管理するとした。
- 変更管理の実施状況を製造管理者に報告することとした。

82



## 第二十一条 変更の管理

### 省令案文

第二十一条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一. 当該変更による製品の品質及び製造販売承認事項への影響を評価すること。
- 二. 当該変更により製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合においては、取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡し、確認を受けること。
- 三. 第一号の評価の結果及び第二号の確認の結果をもとに変更を行うことについて承認すること。
- 四. 前第一～三号の実施状況を製造管理者に報告すること。
- 五. 第二号に係る変更を実施した場合は、製造販売業者に報告すること。
- 六. 当該変更を実施した後に、製品の品質への影響及び変更の目的が達成されたことを確認するための評価を行うこと。

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

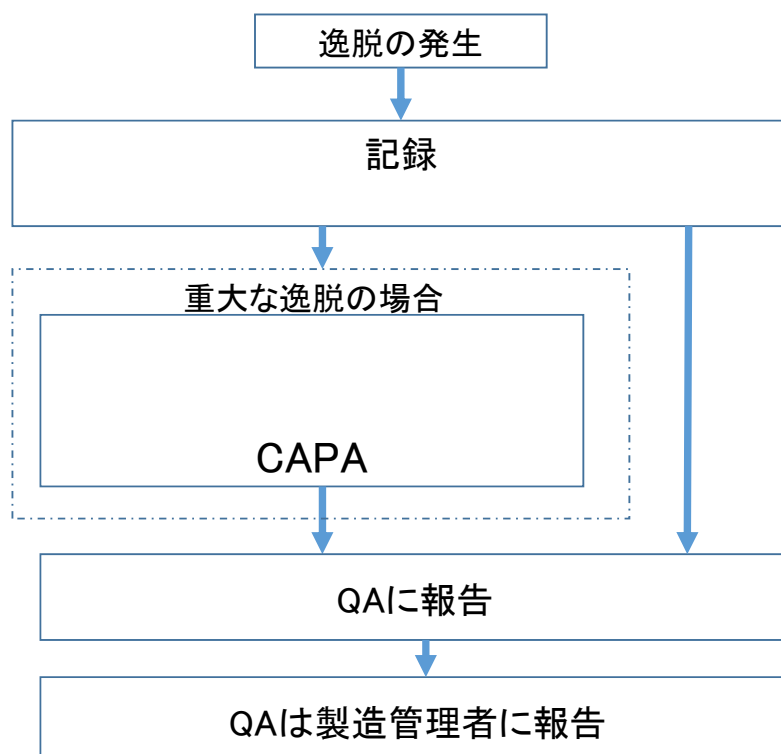
注)条の並びは変更しています。

85

# 逸脱管理のフローについて

研究班案

(改正省令案：一般的な逸脱管理フロー例)



86

## コンセプト

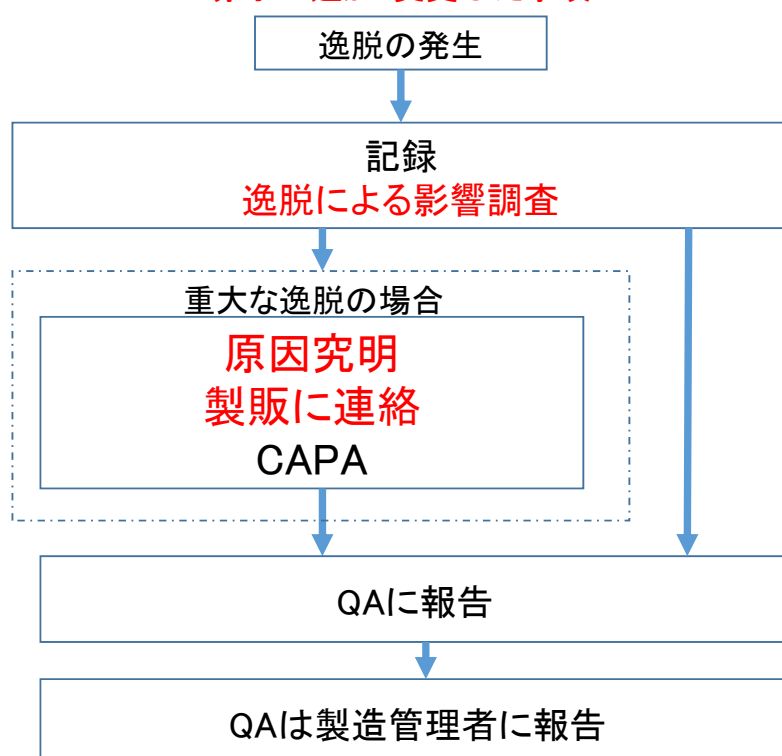
- 重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響調査を明示。
- 逸脱の原因究明を明示。

87

## 逸脱管理のフローについて

(改正省令案：一般的な逸脱管理フロー例)

赤字：追加/変更した事項



88

### 省令案文

第二十二条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

イ 逸脱の原因究明を行うこと。

現行省令に  
明示なし。

- ・ 逸脱の影響の範囲・程度を評価。
- ・ その結果に基づき逸脱の重大性を決定。

ロ 製造販売業者に報告すること。

ハ 是正措置及び予防措置を採ること。

ニ イ～ハに係る内容について記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

ホ ニの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。

2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、前項第一号及び第二号ニにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、前項第二号の確認結果の記録を製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。

89

### 省令案文

第二十二条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

<略>

- 「影響調査」を解説。

### 施行通知案文

- ・ 第1項第1号の「影響調査」とは、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、製品品質への影響の他、製造管理及び品質管理の方法にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定すること。

# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

91

## 第二十三条 品質情報の処理

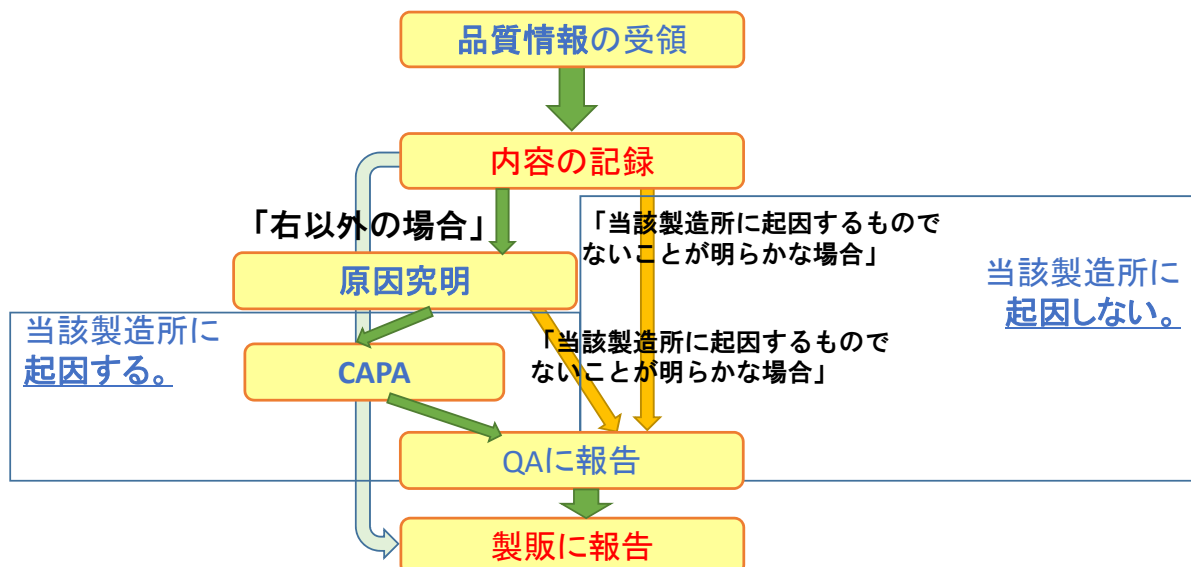
研究班案

### コンセプト

- 入手した全ての品質情報の記録を明示。
- 製販への報告を明示。

(改正省令案：一般的な品質情報の処理フロー例)

赤字：追加事項



92

## 省令案文

第二十三条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一. **当該品質情報の内容を記録すること。**
- 二. 当該品質情報に係る事項の原因が当該製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。
- 三. 前号の原因の究明の結果、製造管理及び品質管理に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採ること。
- 四. 第一号から第三号に係る事項を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により速やかに報告すること。
- 五. 前号の報告により、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。
- 六. 製造販売業者との取決めに基づき、**当該品質情報に係る製造販売業者に対して前号の確認を受けた内容について、文書により報告すること。**

2 製造業者等は、前項第五号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。

# GMP省令改正案の構成

## 第一章 総則

- 第一条 趣旨
- 第二条 定義**
- 第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

- 第四条 上級経営陣の責任**
- 第五条 品質リスクマネジメント**
- 第六条 製造販売業者との取り決め**
- 第七条 製造部門、品質部門
- 第八条 製造管理者
- 第九条 職員
- 第十条 製品標準書
- 第十一条 手順書
- 第十二条 構造設備
- 第十三条 製造管理
- 第十四条 品質管理
- 第十五条 製品品質の照査**
- 第十六条 安定性モニタリング**
- 第十七条 原料等の供給者管理**
- 第十八条 外部委託業者の管理**

- 第十九条 製造所からの出荷の管理
- 第二十条 バリデーション
- 第二十一条 変更の管理
- 第二十二条 逸脱の管理
- 第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 第二十四条 回収処理
- 第二十五条 自己点検**
- 第二十六条 教育訓練
- 第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

赤字:新設した条文  
青字:追記修正した条文

## 第二十五条 自己点検

研究班案

### コンセプト

- 自己点検の結果をQAに報告し、確認を受けることとした。
- (施行通知)改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

### 省令案文

第二十五条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一. 当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。
  - 二. 自己点検の結果を、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。
  - 三. 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。
  - 四. 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。
- 2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、是正措置及び予防措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

## 第二十五条 自己点検

研究班案

- (施行通知)改正省令案の追加事項を、自己点検の確認事項に追加。

### 施行通知案文

- 第1項第1号の「当該製造所における製品の製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。」とは、当該製造所において製品の製造・品質関連業務が適切かつ実効性をもって行われているかについて評価するために、次の事項について定期的に自己点検されていなければならないものであること。なお、これら事項の確認には、文書及び記録の完全性の確保状況の確認並びに、製造販売承認事項の遵守状況の確認を含むこと。

ア ～カ <略>

キ 製造管理に関する業務

ク 品質管理に関する業務

ケ 品質保証に関する業務

コ 製品品質の照査に関する業務

サ 安定性モニタリングに関する業務

シ 原料等の供給者管理に関する業務

ス 外部委託業者の管理に関する業務

<略>



# GMP省令改正案の構成

研究班案

## 第一章 総則

第一条 趣旨

第二条 定義

第三条 適用の範囲

## 第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

第四条 上級経営陣の責任

第五条 品質リスクマネジメント

第六条 製造販売業者との取り決め

第七条 製造部門、品質部門

第八条 製造管理者

第九条 職員

第十条 製品標準書

第十一条 手順書

第十二条 構造設備

第十三条 製造管理

第十四条 品質管理

第十五条 製品品質の照査

第十六条 安定性モニタリング

第十七条 原料等の供給者管理

第十八条 外部委託業者の管理

第十九条 製造所からの出荷の管理

第二十条 バリデーション

第二十一条 変更の管理

第二十二条 逸脱の管理

第二十三条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第二十四条 回収処理

第二十五条 自己点検

第二十六条 教育訓練

第二十七条 文書及び記録の管理

### 第二節 原薬の製造管理及び品質管理

### 第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

### 第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

### 第五節 雑則

## 第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

注)条の並びは変更しています。

97

赤字:新設した条文  
青字:追記修正した条文

## 第二十六条 教育訓練

研究班案

### コンセプト

●教育訓練システムが有効に機能していることを確認するため、教育訓練の実効性評価を追加。

### 省令案文

第二十六条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

四 定期的に教育訓練の実効性を評価し、必要な改善措置を採るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

### 施行通知案文

●第1項第4号の「定期的に教育訓練の実効性を評価」するとは、従業員が担当の業務や職責を熟知し、遂行する能力があるかの評価並びにその実態等から、現在の教育訓練システムが有効なものとなっているかを、予め定めた期間で評価することによって、必要に応じ教育訓練システムを改善することである。

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

## サイトマスターファイル(SMF)の活用推進

SMF: Site Master File

実地調査前に調査当局に最新情報にアップデートして提出する文書

- ◇ 昨年から製薬協APACの枠組みでSMFの記載事例を作成  
⇒本年4月のAPACで確定した。  
( APAC: Asian Partnership Conference of Pharmaceutical Associations)
- ◇ オリジナルは国内の中小の製造所でも作成できるようにと、PMDA/研究班が作成⇒韓国、インドネシア、マレーシア、台湾、タイの当局とそれぞれの業界団体が参加して内容を充実させたもの。
- ◇ SMFは実地調査時に調査当局に提出する“単なる製造所情報”ではあるが、アジア各国では書面調査として利用。記載内容への照会が多く発生し、新薬承認が遅れるケースあり。参加国で記載の深さを統一することで、照会が少なくなることを期待。
- ◇ 本年のPIC/S総会では、アジアでの活動ということで、本SMFを紹介。
- ◇ PMDAのHPに掲載(日・英)。( <https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html> )

# SMFの活用推進

## SMFの記載事例

### 目次:

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>1. 製造所の一般情報<ul style="list-style-type: none"><li>1.1 製造所との連絡のための情報</li><li>1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。</li><li>1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為</li></ul></li><li>2. 品質マネジメントシステム<ul style="list-style-type: none"><li>2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム</li><li>2.2 最終製品の出荷判定手順</li><li>2.3 供給業者及び委託業者の管理</li><li>2.4 品質リスクマネジメント(QRM)</li><li>2.5 製品品質の照査</li></ul></li><li>3. 従業員<ul style="list-style-type: none"><li>3.1 製造所の組織図</li><li>3.2 当該製造所の従業員数</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>4. 施設及び設備<ul style="list-style-type: none"><li>4.1 施設</li><li>4.2 設備</li></ul></li><li>5. 文書管理<ul style="list-style-type: none"><li>5.1 文書管理システムの概要</li></ul></li><li>6. 製造<ul style="list-style-type: none"><li>6.1 製品の種類</li><li>6.2 工程バリデーション</li><li>6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務</li></ul></li><li>7. 品質管理<ul style="list-style-type: none"><li>7.1 当該製造所で行っている品質管理業務</li></ul></li><li>8. 配送、品質情報処理、製品回収<ul style="list-style-type: none"><li>8.1 配送(当該製造所の担当している範囲)</li><li>8.2 品質情報及び製品回収</li></ul></li><li>9. 自己点検</li></ul> |
|--|--|

101



## 本日の内容

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. **実地調査の傾向**
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・まとめ

102

## 実地調査の傾向

---

- ◆医薬品の品目、剤形、製造方法によるリスク評価
- ◆PIC/S加盟国間の査察報告書に基づく評価
- ◆GMP調査合理化プログラムに基づく評価
- ◆MRAの締結による査察の簡略



★アジア地域の製造所に注力

★国内製造所に対する実地調査の充実

↳ **立入検査の徹底**

103

## 実地調査の傾向

---

- ◆医薬品の品目、剤形、製造方法によるリスク評価
- ◆PIC/S加盟国間の査察報告書に基づく評価
- ◆GMP調査合理化プログラムに基づく評価
- ◆MRAの締結による査察の簡略



★アジア地域の製造所に注力

★国内製造所に対する実地調査の充実

↳ **立入検査の徹底**

104

# PMDA は医薬品原薬製造業者に対する、 国際的なGMP調査合理化プログラムに参加

参加国以外の第三国にある原薬製造所のGMP調査に係る国際協力

抜粋

平成28年11月25日 ニュースリリース

PMDA は、平成28年11月24日から本プログラムに参加することを決めました。本プログラムへの参加により、守秘取り決めの下、他に参加する各国規制当局から調査計画・調査結果等のGMP調査関連情報を入手することができることとなります。PMDA はこれらの情報を活用することで、より質の高いGMP調査を効果的かつ合理的に実施することが可能となります。また、PMDA からも、同様の情報を参加する各国規制当局に提供する予定です。

- 医薬品原薬が様々な国で製造されている中、GMP調査の効率性・効果の向上を目指した規制当局間の国際協力。
  - ✓ 査察リソースの適正配分
- 欧州(EMA, EDQM)・米国・オーストラリア・カナダ・WHOが参加。
- PMDA 国際戦略2015 に沿うものである。

105

## 実地調査の傾向

- ◆ 医薬品の品目、剤形、製造方法によるリスク評価
- ◆ PIC/S加盟国間の査察報告書に基づく評価
- ◆ GMP調査合理化プログラムに基づく評価
- ◆ MRAの締結による査察の簡略



★アジア地域の製造所に注力

★国内製造所に対する実地調査の充実

↳ **立入検査の徹底**

106

## 医薬品に係る立入検査等の徹底について

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」 H28/1/15 薬生監麻発0115第3号

【目的】 不正行為の防止とGMP省令の遵守状況の確認

【対象施設】 薬局等構造設備規則 第8条

特定生物由来医薬品等の許可区分の対象となる国内製造施設

【調査方法】

- 第69条に基づく立入検査等(立入検査等のうち通常調査)PMDAが行う全ての通常調査は、**無通告**で行う。
- 法令等の違反(疑いを含む。)に係る**特別調査については、原則として無通告**で立入検査等を行う。

「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正について

H29/6/29 薬生監麻発0629第14号

【改正点】

特定生物由来医薬品等以外であっても、不正が発覚した場合の影響範囲等の状況を踏まえ、**リスクの高いものから優先して無通告で立入検査等**を行うこと。

107

## 無通告による立入検査等を実施する際に、担当者様をお願いしたいこと

1. 無通告の立入検査等のためにPMDAの職員が来訪する可能性があることを、主な出入り口の**守衛担当の方に周知**してください。
2. PMDAの職員が来訪した際の**対応窓口となる部署、担当者等をあらかじめ設定**した上で、守衛担当の方に周知してください。
3. 立入検査等を実施することが可能な会議室 及び 調査員が打合せを行うための**会議室をすみやかに確保**できる体制を整えてください。
4. 立入検査等にご対応いただくため、製造所内で予定していた**会議等の中止や延期をお願いする可能性**があります。
5. 万一、PIC/S加盟当局以外の海外当局による実地調査と、PMDAによる立入検査等が同一期間に重複した場合、立入検査等を実施することが可能であるか、ご相談をさせていただきます。
6. 製造品目の**収去を実施する可能性**があります。すみやかに実施できるよう**対応者に周知**してください。その際に輸送容器の保管、保冷剤等の保冷・保管・提供依頼、作業員以外ではサンプリングが困難な場合はサンプリングのお願いをする可能性があります。

108

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. **指摘事項の事例**
8. お願い・まとめ

## PMDAが実施したGMP調査における指摘事項の紹介

順位	2015年		2016年	
	項目	件数	項目	件数
1	バリデーション	33	文書管理・記録	41
2	文書管理・記録	25	製品の汚染防止	18
3	逸脱管理	19	バリデーション	15
4	製品の汚染防止	13	変更管理	13
5	変更管理	11	逸脱管理	10
6	製造手順	7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ,日常点検、校正)	8
7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ,日常点検、校正)	5	品質マネジメント	7
8	教育訓練	5	原材料や中間体の保管管理	6
9	洗浄バリデーション	5	洗浄バリデーション	6
10	製品品質の照査	5	出荷判定	4

### 「文書管理・記録」の指摘事項が増加傾向

※次のスライドからPMDAの実地調査で確認された具体的な事例を紹介

注) 事例は実際の指摘事項文を基に作成したものです。実際の指摘に当たっては問題の背景や製品品質への影響を踏まえ発出をしております。従って、ここに示した記載内容のみによって不備と判断されるとは限らない旨ご留意ください。

## GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

### 事例1: 承認規格不適合

<不備事項の内容>

- ✓ MF規格の含量規格に適合しない出発原料及び不純物の規格に適合しない中間体が一部の商業生産ロットに使用され、当該ロットが既に出荷されていた。
- ✓ 担当者が各試験結果の判定に用いるべき規格の選択を誤り、MF規格よりも緩い自国向けの規格及び他の原薬向けの規格を判定に用いたことが原因であった。
- ✓ さらに、当該製造所では正しい規格で判定されたことを確認するシステムが構築されていなかった。

- 原料及び中間体の規格値を上回る不純物が製造工程中で除去されず、製品試験で検出できるか不明であり、当該不純物が日本向け製品に残留する可能性が否定できない。

- MFとの齟齬が生じた場合、製品品質の保証が困難。
- 特に出荷先国ごとに異なる原料規格等を設定している場合は要注意！



回収



### 事例2: 交叉汚染

＜不備事項の内容＞

- ✓ 洗浄済みの製造設備に以下に示す明らかな残留物が認められた。
  - 晶析槽と遠心機を繋ぐホース内に変色した大量の液体の滞留
  - 洗浄後の反応槽下の配管及びボールバルブ内部に汚れの残留
  - 一部のサイトグラスの内面に褐色物質の残留
  - 純水の供給ラインに大量の液体が滞留
  
- ✓ 当該設備について、ロット毎に洗浄しているとの説明であったが、洗浄記録がなかった。
  
- ✓ さらに、当該製造設備は複数品目で共用していたが、洗浄バリデーションを実施していなかった。
  
- 残留物及び長期残留によって変質した物質の次ロットへの持ち越しや、設備を共用している他品目への交叉汚染が過去に生じていた可能性が否定できない。

113

## 本日の内容

---

1. PMDAのGMP調査体制
2. 国際活動
3. GMP省令改正案(厚生労働行政推進調査事業)
4. サイトマスターファイル
5. 実地調査の傾向
6. 無通告の立入検査
7. 指摘事項の事例
8. お願い・ご連絡

114

## 【お願い】承認事項と製造実態の整合性の確保

### ◆承認事項と製造実態の整合を維持管理。

- ✓変更管理
- ✓製造所-MF管理人-製販の情報共有
- ✓適切な薬事手続き
- ✓自己点検 等

### ◆承認事項と製造実態の間に相違が見つかった場合の対応。

- ✓必要な薬事手続き等を行い、整合を確保。

参考:

「医薬品の品質に係わる承認事項の変更に係わる取扱い等について」(薬生薬審発0309第1号、薬生監麻発0309第1号) 第3 承認事項と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて

承認事項と製造実態の整合を確実にして、  
定期のGMP調査申請を行ってください。

※注意: 定期の調査申請が遅れないよう、適切に維持管理を<sup>15</sup>

## 【お願い】適合性調査の提出資料

「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」

平成29年9月15日 PMDA品質管理部 事務連絡  
<https://www.pmda.go.jp/files/000220227.pdf>

- 手順書等に関する資料(別紙)の追加
- 各項目に対する「留意事項」の追加

- ◆「留意事項」およびその他の追記事項は、調査において、頻繁に照会事項が発生した事項を記載。
- ◆申請時の提出資料は、事務連絡に規定のチェックリスト1又はチェックリスト2に従い、申請書に添付してください。
- ◆照会-回答のやり取りの低減にご協力をお願いします。

# 【お願い】適合性調査の申請書(FD)

## 適合性調査申請書(FD申請書)の差換え

誤字・脱字に伴うFD申請書の差換えが、非常に多くなっております。

提出前に十分な確認をお願いいたします。

### ①修正頻度の高い入力事項

- 【製造業者の住所】(旧住所、製造所の住所を記載。認定の登録台帳と異なる。)
- 【認定年月日】(更新されてない。)
- 【業者コード】(下1桁のミスが多い。【提出者】と【主たる機能を有する事務所の名称】の業者コードが別であるにも関わらず同じ記載となっている。)
- 【手数料】、【手数料コード】
- 申請品目の情報(結果通知書の記載内容に影響します。)
  - ・【申請品目】の【名称】・【販売名】・【承認申請年月日又は承認年月日】

### ②FD差し換え時のお願い

差換え指示書における、修正の対象項目以外の項目の変更の必要がある場合は、先ずは調査担当者にお知らせください。(こちらに知らせる事なく変更しないよう、お願いいたします。)

117

# 【お願い】指摘事項に対する改善報告書の提出

## 【運用】

改善完了までに時間が掛かる指摘事項は、「改善計画書」の提出にて調査結果を判断(※)。

## 【お願い】

1. 「改善計画書」では、以下を回答してください。
  - ◆ 実施する具体的な改善内容(改善の方向性の確認)。
  - ◆ 改善完了予定日。
2. 回答した改善完了期限までに、「改善完了報告書」を提出してください。

※改善計画書で記載された改善が実施されることを前提として、適合結果を出しています。やむを得ず改善計画内容を変更する場合は、速やかに調査担当者に連絡してください。

118

## 【ご連絡】GMP適合性調査の進捗状況の確認

「新医薬品の承認審査時におけるGMP適合性調査の  
進捗状況の確認等について」

H29/9/19 事務連絡

<https://www.pmda.go.jp/files/000220216.pdf>

- 新規適合性調査の標準的なタイムラインの共有。
- 進捗確認に伴う問い合わせの留意事項。
- 製造販売承認申請時に「調査対象品目等概要及び製造所概要(様式1~3)」が添付されている場合、より早いタイミングで実地/書面の判断を受けられる運用の追加(※最終確定ではない)。

119

## 本日のまとめ

- GMP省令が14年ぶりに改正。
  - 運用に当っては厚労科研で作成したツールを参考にして頂きたい。
- PMDAの調査傾向
  - アジア地域の製造所に注力。
  - 国内の製造所には、無通告による立入検査。
- 2019年11月に富山県でPIC/S総会・セミナー開催。

120

# その他

随時募集中

## ★調査員の募集について★

- ✓ 技術専門職職員（GMP担当）
- ✓ 嘱託職員（GMP/GCTP担当）
- ✓ 在宅嘱託職員（GMP調査担当）

➤ 原則在宅勤務であり、自宅から直接調査目的の施設に赴き実地調査を行うほか、調査計画の立案、調査報告書の作成等の業務に従事していただきます。

海外での実地調査や国際業務（PIC/S, ICH）等、国際的な活動を通して国民の健康と安全を守るという、使命感と意義に共感いただける方をお待ちしております!!

採用情報の詳細は以下のURLへ  
(<http://www.pmda.go.jp/recruit/0001.html>)



ご清聴ありがとうございました。

<http://www.pmda.go.jp/>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部  
*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA)*

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル  
TEL：03-3506-9446 FAX：03-3506-9465



## 厚生労働行政推進調査事業費補助金

## 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

## 「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究」

(研究代表者： 櫻井 信豪 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審議役))

医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ プログラム

開催日時： 平成 31 年 3 月 14 日 (木)

受付 12:30-13:00

開催場所： ボルフアートとやま 会議室：珊瑚 ( <http://www.wohlfahrt-toyama.co.jp/> )

時間	内容	備考等
13:00-13:05	研究代表者の挨拶	櫻井 信豪 (研究代表者 PMDA 審議役)
13:05-13:10	プログラムの概要及び留意事項の説明	原 賢太郎 (PMDA)
13:10-13:50	<b>【講演】</b> ① PQS を運用することの意義 ② 企業リスクが生ずるメカニズム ③ 改正 GMP 省令について ④ PQS の導入、構築及び運用について	寶田 哲仁 (PMDA) 原 賢太郎
13:50-14:00	<b>【グループディスカッション】</b> 進め方の説明	檜山 行雄 (国立医薬品食品衛生研究所)
14:00-14:10	休憩	
14:10-15:20	<b>【グループディスカッション】</b>	<b>【司会】</b> 檜山 行雄 <b>【ファシリテータ】</b> 檜山 行雄 蛭田 修 (日本製薬団体連合会品質委員会) 大久保 恒夫 (日本製薬団体連合会品質委員会) 富塚 弘之 (日本製薬団体連合会品質委員会) 布施 貴史 (日本製薬団体連合会品質委員会) 寶田 哲仁 原 賢太郎
15:20-15:30	休憩	
15:30-16:50	<b>【グループからの発表・総合討論】</b>	檜山 行雄
16:50-17:00	総括、今後の展望及び閉会の挨拶	鳴瀬 諒子 (PMDA)

以上

平成 31 年 2 月 7 日

【照会先】

PMDA 医薬品品質管理部医薬品品質管理課

課長補佐 原 賢太郎

電話：03-3506-9446

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金

## 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

## 「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」

(研究代表者： 櫻井 信豪 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審議役))

**改正 GMP 省令の要求事項となる医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関する  
ワークショップ開催のご案内**

近年の GMP 調査では、バリデーションやデータの信頼性に加え、医薬品品質システム (PQS) に関する不備事項が比較的多く認められています。改正 GMP 省令では、上級経営陣の責務等、PQS に関連する新たな要求事項が加わります。改正 GMP 省令が施行された直後に省令違反事例が多発しないよう、今から PQS に関する要求事項の理解を深め、適切な運用を実現しておく必要があります。そのため、医薬品の品質保証業務を担っている実務担当者を参加者に迎え、ディスカッションを中心としたワークショップを実施します。富山市を皮切りに、全国数か所において同様のワークショップを実施する計画です。PQS の理解度に関する参加制限はございません。参加者の皆様には、企業間の情報共有及び経験豊富なファシリテータとの議論を通して、自らが抱える課題を解決するためのヒントを持ち帰り、PQS の適切な運用に結びつけていただきたいと思います。

皆様のご参加をお待ちしています。

1. 日時： 平成 31 年 3 月 14 日 (木)  
受付 12:30-13:00 (名刺 1 枚をお預かり致します。)  
ワークショップ 13:00-17:00
2. 場所： ボルファートとやま 会議室：珊瑚 (富山県富山市奥田新町 8-1)
3. 参加費： 無料
4. 当日のプログラム： 「プログラムのご案内」を参照してください。
5. 参加者のメリット： 過去に実施したワークショップでは、参加者から以下のコメントが寄せられました。
  - ✓ PMDA の医薬品品質システムに対する考え方を知る貴重な機会であった。
  - ✓ 多くのファシリテータに気軽に質問できる貴重な機会であった。懸念事項が解消できた。
  - ✓ グループディスカッションでは、他社の取り組みが聞けて今後の業務の参考になった。
  - ✓ 経験したことの無い、様々な潜在的な問題が存在していることを知る機会であった。
  - ✓ 上級経営陣の役割やマネジメントレビューの有効性について有益な議論ができた。

- ✓ 自社のマネジメントレビューは形式的であった。より意味のあるものにするヒントを得ることができた。
- ✓ 改正 GMP 省令についての講義が聞けたので有意義であった。

6. グループディスカッションのテーマとして想定されるもの

- ✓ 実効性のあるマネジメントレビューの実施方法と経営陣の具体的な役割
- ✓ 製造所の間を繋ぐ医薬品品質システム、製造所と製造販売業者の間を繋ぐ医薬品品質システム
- ✓ 外部委託先製造所の管理
- ✓ 医薬品品質システムを製造所の作業員にどのように教育していけばよいか。
- ✓ ICH ガイドライン、PIC/S ガイドラインをどこまで取り込めばよいか。
- ✓ QA の役割を突き詰めて考える。

7. ファシリテータからひと言

皆様こんにちは。改正 GMP 省令の施行が迫って参りましたが準備状況はいかがでしょうか。改正 GMP 省令の施行後は、これまで以上に製造業者と製造販売業者が連携し、有効な医薬品品質システムを構築することが求められます。改正 GMP 省令の施行後から準備を始めるのではなく、今の内から十分な準備をしておく必要があります。

ワークショップのテーマは、事前アンケートを通して皆様から寄せられた話題から選びます。当日の議論の展開により、参加者の皆様がテーマを選んでも構いません。ワークショップでの発言により不利益を被ることはありません。自社の限られた情報のみではなく、広く情報を得て、有効な改善に繋げる良い機会です。このワークショップを利用してこれまで積み重なった疑問を解消しましょう。そして、医薬品品質システムのあるべき姿をファシリテータとともに考え抜いてみませんか。

以上



プログラムのご案内

医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ  
プログラムのご案内

開催日： 平成 31 年 3 月 14 日（木）

場所： ボルファートとやま 会議室：珊瑚（富山県富山市奥田新町 8-1）

時間	内容	備考等
12:30-13:00	受付	アンケート用紙を配布致します。
13:00-13:05	研究代表者からの挨拶	櫻井 信豪（研究代表者：PMDA）
13:05-13:10	プログラムの概要及び留意事項の説明	原 賢太郎（PMDA）
13:10-13:50	【講演】 ①改正 GMP 省令について ②PQS の導入、構築及び運用について	原 賢太郎
13:50-14:00	【グループディスカッション】 進め方の説明	檜山 行雄（国立医薬品食品衛生研究所）
14:00-14:10	休憩	
14:10-15:30	【グループディスカッション】	【司会】檜山 行雄 【ファシリテータ】 檜山 行雄 蛭田 修（日本製薬団体連合会品質委員会） 大久保 恒夫（日本製薬団体連合会品質委員会） 布施 貴史（日本製薬団体連合会品質委員会） 寶田 哲仁（PMDA） 原 賢太郎 【オブザーバー】 富塚 弘之（日本製薬団体連合会品質委員会）
15:30-15:40	休憩	
15:40-16:40	グループからの発表	檜山 行雄
16:40-17:00	総括、今後の展望及び閉会の挨拶	鳴瀬 諒子（PMDA） アンケート用紙を回収致します。

以上

## ICH Q10 ガイドライン 医薬品品質システム<sup>(※1)</sup>に係る課題に関する アンケート (案) Ver.3

(※1) 「医薬品品質システム」は、ICHQ10 医薬品品質システムガイドライン（平成 22 年 2 月 19 日付薬食審査発 0219 第 1 号及び薬食監麻発 0219 第 1 号「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」）の医薬品品質システムを指す。

※アンケートの対象：国内の医薬品製造所

※製造所単位でご回答ください。

### Part 1 基礎データ

○連絡先情報：\*アンケート集計等の際の連絡のためのもので記入は任意です。記入された情報を公表することはありませんし、集計目的以外には使用いたしません。

- ・ ご所属：
- ・ お名前（役職等も含む）：
- ・ 電話番号／FAX 番号：
- ・ 電子メール：

(ア) アンケートにお答えになる方の職務（複数回答可：本アンケートに回答したすべての方を選択ください）

A)工場長又はそれに準ずる者、B)製造部門長、C)QA 業務の責任者、D)QC 業務の責任者、E)製造管理者、F) GMP 上の製造部門の長またはそれに該当する職責、G) GMP 上の品質部門の長またはそれに該当する職責、H)その他（具体的な役職）

(イ) 所属する企業の規模

従業員数 A)100 人未満 B)1000 人未満 C)1 万人未満 D)1 万人以上

(ウ) 所属企業の統括の中心

企業統括の中心：A)日本、B)米国、C)欧州、D)その他

(エ) 所属する製造所の規模

従業員数 A)50 人未満 B)100 人未満 C) 500 人未満 D)1000 人未満  
E)1000 人以上

(オ) 製造所の業態

A) 自社品の製造、B) 受託製造、C) 自社品の製造+受託製造、D) その他

(カ) 製造所の製造工程・製品 (複数回答可)

- A) 原薬製造工程 (化成品原薬)
- B) 原薬製造工程 (バイオ原薬)
- C) 製剤化製造工程 (一次包装含む)
- D) 包装(二次包装以降)・表示・保管工程
- E) 原薬 (化成品原薬)・製剤の一貫製造工程
- F) 原薬 (バイオ原薬)・製剤の一貫製造工程
- G) 生薬・漢方製剤の製造工程

## Part 2 医薬品品質システムの取り組み状況

- (1) 貴社の製造所における、医薬品品質システムまたはそれと同等の品質マネジメントシステムの導入時期について、当てはまるものをご回答ください。(1つのみ選択)

A)2010年以前、B)2011年、C)2012年、D)2013年、E)2014年、F)2015年、G)2016年、H)2017年、I)2018年、J)2019年(導入予定を含む)、K)2020年以降に予定、L)導入の予定はない。

- (2) 質問(1)で L と回答した企業は以下の問いにお答えください。

医薬品品質システムまたはそれと同等の品質マネジメントシステムを導入・実施していない理由として当てはまるものをご回答ください。(複数選択可)

A) 目的が周知されていない・理解できない  
B) ガイドラインの内容を理解していない  
C) 理解しているが、うまく導入・運用できない  
D) 対象範囲が分からない  
E) リソース(時間・人)が足りない  
F) 参考となる基準がない(さじ加減が不明、どこまでやれば良いか)  
G) 実効性のある手順書を作れない  
H) 担当部門、担当者の能力・経験が足りない  
I) 経営層の理解を得られない  
J) その他

- (3) 質問(2)で J と回答した企業は、以下の問いにお答えください。

医薬品品質システムまたはそれと同等の品質マネジメントシステムを導入・実施していない理由を下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄)

- (4) 医薬品品質システムまたはそれと同等の品質マネジメントシステムを取り入れ実行するに当たって、解決できていない問題点について、当てはまるものを選択してください(複数選択可)。

### 【医薬品品質システムの理解】

- A) 医薬品品質システムのあるべき姿が解らない。  
B) 医薬品品質システムについて、上級経営陣の理解・協力を得られない。  
C) 医薬品品質システムについて、職員の理解・協力を得られない。  
D) 上級経営陣の範囲が分からない。

- E) 医薬品品質システムの目的が分からない。
- F) 実効性のある手順書を作成することができない。
- G) 医薬品品質システムの概念・手順の教育活動を GMP 業務従事者に対して適切に行えない。

**【品質方針・品質目標の構築】**

- A) 品質方針の決め方が分からない。
- B) 実効性のある品質計画（品質目標）の決め方がわからない。
- C) 実効性のある手順書を作成することができない。
- D) 有効かつ効果的な業績評価指標（KPI）の設定方法が分からない。
- E) 品質方針・品質目標を現場の従業員に伝達する方法が難しい。

**【マネジメントレビュー】**

- A) マネジメントレビューの目的が分からない。
- B) マネジメントレビューの目的について上級経営陣の理解を得られない。
- C) マネジメントレビューの目的について職員の理解を得られない。
- D) マネジメントレビューの効果的で適切な運用方法が分からない。
- E) マネジメントレビューのフィードバックを上級経営陣からもらえない。
- F) マネジメントレビューと製品品質の照査の位置づけの違いが判らない。
- G) 上級経営陣への情報の出し方が難しい。
- H) マネジメントレビューの実践方法が難しい。
- I) マネジメントレビューのインプット項目が分からない。
- J) マネジメントレビューにおける評価方法・判断方法が難しい。
- K) マネジメントレビューが実効的な改善に結びつけきれていない。
- L) 限られた経営資源の中で、資源の配置優先順位の決定が難しい。
- M) 業務の負荷が大きくマネジメントレビューを実施できない。
- N) 受託製造をしている場合のマネジメントレビューの方法が難しい。

**【内部の情報伝達】**

- A) 製造所外の部署との連携が難しい。
- B) 社内情報共有化と情報管理が難しい。
- C) 各コミュニケーションをおこなうタイミング、時間等が決定しづらい。

**【外部委託業者の管理】**

- A) 外部委託業者の監査方法が分からない。
- B) 外部委託業者の評価方法が分からない。

C) 外部委託業者との取決めを結ぶべき内容が分からない。

【変更マネジメント】

- A) 製造管理・品質管理に係る技術的情報（承認事項など）を製造販売業者等から得られない。
- B) 製造販売承認書情報を製造販売業者等から得られない。
- C) 製造販売業者に連絡すべき事項の範囲がわからない。
- D) 変更管理において、製造販売業者とのコミュニケーションが上手く出来ない

【その他】

- A) CAPA の取り組み方法が分からない。
- B) CAPA における予防措置まで行くことがなかなかできない。または、不十分な対応しかできていない。どこまで行えばいいのか決定できない。
- C) リスクマネジメントの取り組み方法が分からない。
- D) 知識管理の実践方法が分からない。
- E) 開発→商用の技術移転を適切に受けられない。
- F) 部門毎に、医薬品品質システムの重要性の認識が異なる。
- G) その他

(5) 質問(4)で【その他】Gと回答した企業は以下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄)

(6) 厚生労働科学研究（厚労科研）班の作成する事例または手順書見本に関する質問

これまでに本厚労科研班は、医薬品品質システムの導入のために、以下の事例・手順書見本を作成し、公開しています。

■ 製品品質の照査の事例

平成 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡 「製品品質の照査報告書記載例について」

<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

■ 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビュー手順書見本

平成 29 年 7 月 7 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡 「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

■ サイトマスターファイル事例

製薬協・APAC (Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations) での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成した。

<https://www.pmda.go.jp/files/000224441.pdf>

1. 上記の厚労科研の事例または手順書見本を活用したことがありますか？

A)知らない B)知っているが活用したことはない C)活用した (している) D)活用する予定

2. 上記 1. で、B)、C)または D)と回答した企業は、その回答理由を下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄)

3. 今後、当研究班では、医薬品製造所における医薬品品質システムの円滑な実施を目的として手順書見本等を作成することを計画しています。貴社にとって有用性が高いと思われる手順書見本等を選択してください (複数選択可)。

A) マネジメントレビュー実施例又は実施手順書例  
B) 外部委託業者の管理手順書例  
C) 変更マネジメントの実施例  
D) 知識管理の考え方や実施例  
E) その他

4. 質問 3. で E)と回答した企業は下のフリーテキスト欄に記載してください

(フリーテキスト欄)

5. 厚労科研の作成する事例または手順書見本に関する要望。

今後、研究班が、医薬品製造所における医薬品品質システムの円滑な実施を目的とした、手順書見本等を作成することに関する要望を下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄)

以上

〇〇株式会社□□製造所サイトマスターファイル

文書番号： x x - x x

版番号	作成者	作成日	承認者	承認日



## 目次：

1. 製造所の一般情報
  - 1.1 製造所との連絡のための情報
  - 1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。
  - 1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為
- 2.品質マネジメントシステム
  - 2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム
  - 2.2 最終製品の出荷判定手順
  - 2.3 供給業者及び委託業者の管理
  - 2.4 品質リスクマネージメント（QRM）
  - 2.5 製品品質の照査
3. 従業員
  - 3.1 製造所の組織図
  - 3.2 当該製造所の従業員数
4. 施設及び設備
  - 4.1 施設
  - 4.2 設備
5. 文書管理
  - 5.1 文書管理システムの概要
6. 製造
  - 6.1 製品の種類
  - 6.2 工程バリデーション
  - 6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務
7. 品質管理
  - 7.1 当該製造所で行っている品質管理業務
8. 配送、品質情報処理、製品回収
  - 8.1 配送（当該製造所の担当している範囲）
  - 8.2 品質情報及び製品回収
9. 自己点検



1.2.4 過去5年間の行政機関からの査察の状況

行政機関名 (国名)	時期	対象品目名	結果	実地か書面かの別

1.2.5 GMP 証明

当該製造所で製造している品目の GMP 証明を添付資料 3 に添付した。

1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為

[該当しない場合]

当該製造所においては医薬品以外の以下の製品は製造していない。

医療機器

医薬品以外に使われる化学製品

化粧品

家庭用清掃用品及び衛生用品

殺虫剤、除草剤

[該当する場合]

当該製造所においては医薬品以外の以下の製品を製造している。

医薬品以外に使われる化学製品

## 2 品質マネジメントシステム

### 2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム

#### 2.1.1 当該製造所で運用されている品質マネジメントシステムの概要及び参照している基準

当該製造所の品質マネジメントシステムは GMP 省令その他の関連規則、通知及び米国 cGMP、PIC/S GMP に従い〇〇株式会社〇〇製造所品質マニュアルを最上位の文書とし、その下に各種基準書、手順書が制定されている。内容としては品質方針、品質マネジメントに係る組織、文書管理、職員の適格性・衛生管理・教育訓練、製造管理、品質管理、構造設備の衛生管理、構造設備の適格性確認・バリデーション・メンテナンス、変更管理、逸脱管理、品質に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、マネジメントレビュー等により構成されている。

品質マニュアルは ISO-9000 シリーズのカレント版を参照している。

#### 2.1.2 上級経営陣を含む品質マネジメントシステムの維持に関する責任体制。

当該製造所の品質マネジメントシステムに関する組織は添付資料 5 の〇〇株式会社〇〇製造所 GMP 組織図に示されている。上級経営陣及び経営陣は、〇〇に責任を持つ。

品質保証部長が製造管理、品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督を行っている。品質保証部長は変更管理、逸脱管理、品質に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検等に関して責任を有している。

#### 2.1.3 認証機関による認証の取得状況

当該製造所は ISO-9001 の認証を取得している。認証登録証の写しを添付資料 6 として添付した。

ISO-9001

認証年月日：

認証の範囲：

認証機関の名称：

### 2.2 最終製品の出荷判定手順

#### 2.2.1 出荷判定者の資格要件

製造所からの出荷判定者の任命については品質管理基準書第〇章に規定されており、品質保証或いは品質管理の実務〇年以上の経験を有し、薬機法、GMP 省令等の法令の教育訓練を受けている者を品質保証部長が任命している。

#### 2.2.2 出荷判定及びバッチ証明の手順の概要

①製品のロットの製造が終了すると品質保証部が包装工程も含めた製造記録を照査し、その結果を出荷判定者に提出する。

②品質管理部は当該製品のロットの試験検査記録の照査を行い、その結果を出荷判定者に提出する。

③出荷判定者は製造記録及び製造管理記録書、試験検査記録及び品質管理記録書の照査を行い、その結果を出荷判定書に記載する。

④（もし使用している場合は）使用した全ての原材料の使用許可判定結果はコンピュータの◆◆システムにより管理されている。OOSの結果があると品質保証部に連絡されるようになっているので、品質保証部担当者は、◆◆システムにおいてそのようなイベントが無いことを確認して出荷判定書に確認の結果を記録する。

⑤品質保証部担当者は、当該ロットに影響のある変更管理、逸脱管理があったことが製造記録及び試験検査記録に記載されていた場合、また記載がなくても◆◆システムにてそのような変更管理、逸脱管理が発生していないかを確認し、そのような事象があった場合、当該ロットの出荷判定への影響を評価し、その結果を出荷判定書に記録する。

⑥出荷判定者は、以上の照査の結果当該ロットの出荷判定において問題となるような所見が無いと判断した場合、出荷判定書の出荷判定の欄に判定結果を記入し、署名を行う。

⑦出荷判定者は出荷判定の結果をコンピュータの■■システムに入力する。■■システムで出荷可のステータスになっていない製品は出荷作業ができないように電子的にロックされている。

なお、本製造所は、出荷判定者は●名が担当している。

⑧本製造所では、Process Analytical Technology (PAT)は使用していない。/使用している。

## 2.3 供給業者及び委託業者の管理

### 2.3.1 サプライチェーンの確立/掌握及び外部業者に対する監査プログラムの概要

製造販売業者との取決めは、各業者の手順に従い管理されるが定期及び必要に応じて内容の見直しを行っている。

供給業者及び委託業者の選定・承認、承認された業者の管理については、原材料の製品品質に対するリスク評価の結果に応じてクラス分けがされ、各クラスについて実施する内容が規定されている。選定時及びその後の管理において監査を行う事となっているが、クラスに応じて実地および書面での監査を選択することとなっている。

### 2.3.2 委託業者及び原薬、その他重要原材料の供給業者の適格性確認システムの概要

上記 2.3.1 項に記載の手順書に従い、新規業者についての適格性確認及び既存業者に対する継続的評価を行う。ただし、原薬については、製造販売業者が実施した調査報告書を受領し、評価する。

### 2.3.3 供給業者が製造した品目についての TSE（伝達性海綿状脳症）に関するガイドラインへの適合を確実に

するための対策

注：輸出している場合は輸出している国の生物由来の原料基準等に適合していることを記載する。

A 製品の〇〇原料については、生物由来原料基準に適合していることを確認し、同基準を遵守して管理している。また、A 製品は A 国にも輸出しているため、A 国の生物由来の原料基準「TSE に関するガイドライン」に適合していることを確認し、同基準を遵守して管理している。

2.3.4 模造品/偽薬のバルク製品（例えば未包装錠剤）、原薬、或いは添加剤である事が疑われるか或いは判明した場合の対応

直ちに当該品を隔離するとともに逸脱処理手順に従い発見部署が逸脱報告を発行する。その後は当該手順書に従い処理を進めるが、先ず、他のロットについても同じ疑いが無いか調査をし、影響を受ける範囲を確定する。模造品/偽薬の場合は速やかに製造販売業者に通告を行い、指示を仰ぐ。

2.3.5 製造及び試験検査に関して外部の科学的、分析或いはその他技術的援助

製造及び試験検査に関して社外機関からの技術的援助は受けていない。

当該製造所において製造を行っている品目の分析法は自社又は他社の研究所等で開発し、技術移管を受けている。また分析に使用する 1 次標準品及び 2 次標準品の供給を受けている。

2.3.6 外部試験機関及び委託業者のリスト

試験の一部を外部試験機関に委託している。また、工程の一部を業者に委託している。外部試験機関及び委託業者に関する住所、連絡窓口、双方の責任及び試験内容を添付資料 4 に示す。

2.4 品質リスクマネジメント (QRM)

2.4.1 当該製造所で用いている QRM の手法の概要

当該製造所においてはリスク評価について QRM の対象に応じて以下の手法の中から選定して用いている。

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.)
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Risk ranking and filtering

- Supporting statistical tools

#### 2.4.2 QRM の適用範囲

当該製造所においては〇〇株式会社の方針に従い、GMP に関連する全ての分野に対して製品の有効性、安全性、品質に関するリスクを管理するために、製品のライフサイクル全体に亘って QRM を適用している。従って、原材料の供給や委託業務も含めてサプライチェーン全体についても QRM を適用している。

#### 2.5 製品品質の照査

製品品質の照査は、品目ごとに年 1 回実施している。

実施の責任部署は品質保証部で、以下の項目について評価し、品質保証部長が承認を行う。

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

改善の必要が指摘された項目に関しては、製品品質の照査の手順書に従い担当部署において改善措置を作成し、品質保証部に提出し、品質保証部では妥当性について評価する。改善の実施状況については自己点検でチェックするとともに、次回の製品品質の照査においても評価される。照査データに関しては必要に応じてグラフ化して傾向分析を行う。製造ロットが少ない場合は、必要に応じて当該年度以前の実績結果も含めて評価する。

### 3 従業員

#### 3.1 製造所の組織図

2.1.2 項で記載した通り、添付資料 5 を参照。

#### 3.2 当該製造所の従業員数

工場長：1 名

製造：○名

品質管理：○名

品質保証：○名

資材・倉庫：○名

施設：○名

技術開発（スケールアップ、バリデーション、技術改良）：○名

合計：○名



## 4 施設及び設備

### 4.1 施設

#### ① 敷地、施設概要

敷地面積：xxxxx m<sup>2</sup>

製造施設： 1号棟（EU用 原薬、中間体製造）

2号棟（固形製剤）

3号棟（注射剤）

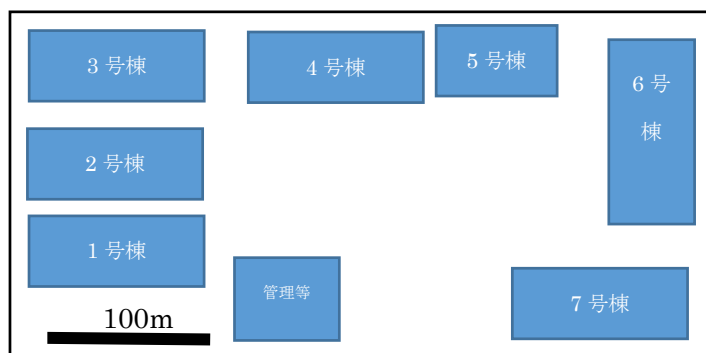
4号棟（国内用 原薬、中間体製造）

倉庫： 5号棟（原料・資材倉庫）

6号棟（製品倉庫）

試験検査施設：7号棟（品質管理棟）

製造所の敷地内施設の配置図を以下に示す。



#### ① 製造施設の見取り図

添付資料 6 参照

添付資料 6-1（1号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-2（2号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-3（3号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-4（4号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

#### ② 倉庫の見取り図

添付資料 6 参照

添付資料 6-5（5号棟の見取り図、サンプリング区域の清浄度区分図、差圧図、冷蔵庫、危険物保管区域）

添付資料 6-6（6号棟の見取り図）

#### 4.1.1 空調システムの概要

4.1.1.1 当該製造所の施設内の清浄度は6段階に区分されている。

①一般区域：空調設備無し、塵埃・菌のモニタリングは行わない。

②準管理区域：一般用空調設備、塵埃・菌のモニタリングは行わない。

③グレードD区域

④グレードC区域

⑤グレードB区域

⑥グレードA区域

③～⑥の区域についてはPIC/SのGMPガイドラインAnnex 1に基づいて管理を行っている

4.1.1.2 温度・湿度管理

#### 製造区域

当該製造所で取り扱っている原材料、中間製品、製品で作業中に温度・湿度の管理を必要とする品目はない。ただし、作業者の作業性を考慮して室温は $20\sim25^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50\sim60\%RH$ としている

#### 保管区域

室温保管が要求されている保管品の保管区域は $1\sim30^{\circ}\text{C}$ で管理している。冷蔵保管が指定されている保管品は $2\sim8^{\circ}\text{C}$ で管理された部屋或いは冷蔵庫に保管している。湿度についてはモニタリングを行っているが制御はしていない。

但し、安定性試験用サンプルの保管はICHのガイドラインで定められた温度・湿度で管理された部屋或いは保管庫にて行っている。

参考品、保存サンプルは成り行き温度、湿度の区域に保管しており、温度・湿度のモニタリングを行っている。

4.1.1.3 差圧管理

製造区域、サンプリング区域等のグレード管理された区域については周辺区域或いは異なったグレードの区域との間で差圧管理を行っている。

差圧はドアの開閉操作を行った際に清浄度の低い区域より高い区域に気流が逆流しない圧で設定され、管理されている。

一部封じ込めを必要とする区域があり、周辺区域（±）廊下（+）作業室（-）等の設定を行っている。

4.1.1.4 換気回数、空気のリサイクル

グレード管理を行っている区域についてのみ換気回数をPIC/SのGMPガイドラインAnnex 1に従って管理している。また、空気のリサイクルは通常 $100\%$ リサイクルしているが、有機溶媒を使用している区域は $100\%$ フレッシュエアであり、排気は環境基準に基づいて放出している。

4.1.2 水システム

当該製造所で使用している水の種類は地元自治体より供給されている水道水、精製水、注射水の3種類である。水道水は水道法（昭和三十二年法律第七十七号）第四条第二項の規定に基づく水質基準

に関する厚生労働省令の基準に、精製水及び注射用水は日局の基準に準拠している。精製水は月 1 回熱水で殺菌をおこない、注射用水は週 1 回スチームにて殺菌を行う。各水システムの見取り図を添付資料 7 に示す。

#### 4.1.3 その他のユーティリティ

当該製造所で製造に使用しているその他のユーティリティは蒸気、圧縮空気、窒素ガスの 3 種である。

蒸気は加熱用の工業用蒸気と精製水より発生させたピュアスチームの 2 種を使用。圧縮空気はオイルレスコンプレッサーにより圧縮した後、除塵用プレフィルター、0.45 $\mu$  或いは 0.2 $\mu$  フィルターを通して使用している。

窒素ガスは液体窒素を気化して使用している。必要に応じて 0.2 $\mu$  フィルターを通して使用している。

## 4.2 設備

### 4.2.1 製造設備及び試験検査設備

主要な製造設備及び試験検査設備の一覧を添付資料 8 に示す。重要な設備には名称の前に●で印をつけた。

### 4.2.2 洗浄および衛生管理

製造設備の製品接触面の洗浄および衛生管理については、手順書に基づいてルーチンの管理が行われる。洗浄指図・記録書は洗浄バリデーションにより確立されている。

当該製造所には手動洗浄の設備と CIP/SIP 機能が設置された設備の 2 種類がある。手動洗浄の設備は洗剤を用いて洗浄した後水でリンスする場合と、溶媒を用いて洗浄する場合がある。

### 4.2.3 GMP に関連した重要なコンピュータ化システム

当該製造所においてはコンピュータ化システムの XXX を使用している。このシステムは以下の業務を統合して管理している。

- ① 倉庫管理
- ② 製造管理
- ③ 試験検査管理（原材料、中間製品、最終製品の使用許可判定、出荷判定の業務も含む）
- ④ 逸脱管理・変更管理・品質情報処理
- ⑤ 文書管理

このシステムは「医薬品・医薬部外品製造販売業者等によるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」に基づきバリデートされ、管理されている。

## 5 文書管理

### 5.1 文書管理システムの概要

当該製造所の文書はコンピュータ化システムによる管理と紙ベースの管理の 2 種類がある。コンピュータ化システムによる管理は、基準書、手順書の類で、付属の書式を含む。

紙ベースの管理は記録類であり、コンピュータ化システムにより管理された書式を、権限を与えられた者が手順に従ってプリントアウトして作業者に発行し、記録されたものは手順に従って責任者の照査を受けた後所定の場所に保管される。

保管場所は当該製造所内及び、一部外部の倉庫を使用している。

外部倉庫名：●●倉庫 住所：〇〇県△△市××町

## 6 製造

### 6.1 製品の種類

#### 6.1.1 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

1.2.4 項で記載した通り非無菌原薬、固形製剤、注射剤である。

詳細は添付資料 2 参照。

#### 6.1.2 当該製造所で製造を行っている治験薬の種類

当該製造所で製造を行っている治験薬は、AAA、BBB、CCC である。

#### 6.1.3 当該製造所で扱っている高感作性物質、高生理活性物質

添付資料 2 に記載されている品目の内、高生理活性物質は△△と□□の 2 品目である。いずれも原薬及び製剤の製造を行っている。高感作性物質の製造は行っていない。

#### 6.1.4 専用施設・設備の共用を行っている品目

上記△△と□□の 2 品目は同一の封じ込め施設においてキャンペーン生産を行っている。この施設内の設備は全て CIP/SIP 機能が装備されており、バッチ間洗浄及び品目切り替え時の洗浄はバリデートされている。

#### 6.1.5 PAT を実施している製品

PAT を用いている製品はない。

／製品〇〇では PAT を用いており、その手順は・・・・・・である。

### 6.2 工程バリデーション

#### 6.2.1 工程バリデーションに関する一般方針

工程バリデーションは、使用する原材料、設備、製造の作業手順、重要工程パラメータ、設備の洗浄手順、担当作業員、等を含めた製造工程がルーチンの製造において恒常的に決められた品質の製品を製造出来ることを確認

する事を目的とし、バリデーション手順書に従って行われる。

新規品目の製造或いは設備や工程の変更時のバリデーションでは当該品目或いはプロジェクトに関するマスタープランを作成した上で個々のバリデーション計画書を作成する。

初期のバリデーションが成功裡に終了した後は、製品のライフサイクルに亘る管理として定期再バリデーションを実施する。

定期再バリデーションは、ガイドライン等で規定されている無菌性に関する項目等についてはガイドラインに基づいて実施するが、その他の項目については製品品質の照査の結果に問題がなければ追加の再バリデーションを実施せず、引用する文書の確認の結果をまとめた報告書の作成のみを行う。

#### 6.2.2 再加工、再処理に関する方針

OOS の結果の発生或いは工程パラメータからの逸脱により、逸脱報告が発行され、関係部署を含めたりスク評価の結果に基づき再加工、再処理を行うか否かが決定される。

再加工、再処理を行ったロットに関しては製品品質の照査において照査の対象となり、安定性試験プログラムに加えてフォローを行う。

### 6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務

#### 6.3.1

原材料が倉庫に入荷すると倉庫担当は表示・外観・数量等を確認し、倉庫管理のコンピュータ化システムに入力のうえ、保管エリアに試験待ちのステータスで保管する。品質管理部によるサンプリング及び試験が終了すると、品質管理部がステータスを合格に変更し出庫可となる。

製造が終了すると、その製品は倉庫管理システムに入力される。出荷判定者により出荷可のステータスに変更されるか、品質保証部門によるロック解除が行われるまで倉庫担当は当該ロットを取り出すことは出来ない。

#### 6.3.2 不合格品の取り扱い

原材料及び製品の試験の結果、不合格と判定された場合は、コンピュータ化システムで不合格の状態とされる。この状態となった荷物は速やかに取り出し、不合格ラベルを貼付して原材料については原料倉庫内の、製品については製品倉庫内の施錠できる不合格品置き場に移動する。その後原材料については供給業者に返送し、製品については焼却による廃棄を行う。

## **7 品質管理**

### 7.1 当該製造所で行っている品質管理業務

当該製造所の品質管理部は原料、製造で使用する資材（例えば除菌フィルター等）、包装・表示材料、製造用水、環境モニタリングサンプル、重要な中間製品、最終製品、安定性サンプル等について化学的試験及び微生物学的試験を行っており、安定性サンプル、参考品、保存サンプルの保管を行っている。工程内試験に関しては品質管理部が適格性確認を行った製造部門の従業員が、品質管理部により確認され、品質保証部により承認された試験方法により実施している。

## **8. 配送、品質情報処理、製品回収**

### 8.1 配送（当該製造所の担当している範囲）

#### 8.1.1. 当該製造所より出荷する製品の送付先の業態及び所在地域

当該製造所から出荷する原薬、製剤バルク、最終製品の引渡し場所と配送責任については、各々の製造販売業者等との取決めで決められている。以下に一覧を示す。

○○薬品、医薬品卸売販売業（許可番号：○○○○○○）、○○県△△市××町

○○製薬、医薬品製造業、○○県△△市××町

ABC-Pharma. Co., Ltd.、米国におけるライセンスホルダー、米国○○州△△市

#### 8.1.2 配送先・荷受け先の法的資格

配送先・荷受け先の法的資格は 8.1.1 参照。

#### 8.1.3 配送中の温度管理

製造販売業者等との取決めにより、温度管理が必要とされる製品については積載の際に温度記録のデータロガーを取り付けている。温度が所定範囲内であったことの確認は荷受け側が行うよう取り決めがされており、逸脱の場合のみ連絡があることとなっているので、その旨の連絡がない限り規定の範囲内であったことになる。

当該製造所が運送の責任を負う場合は、運転手に対する温度管理を含めた教育訓練を行うよう、運送会社との取決めを交わしている。

#### 8.1.4 荷物のトレーサビリティの確認

当該製造所が運送の責任を負う場合は、配送先までの配送が終了したら倉庫担当に所定の書式で文書による報告がされる。（電子メール、ファックスを含む）

#### 8.1.5 製品が不正な流通経路に流れるのを防止するための対策

当該製造所の製品倉庫は監視カメラが設置されており、24 時間警備されている。上記 8.1.4 項の配送車両の運転手からの報告と荷受け先からの受領通知を倉庫担当が突き合わせて当該製造所の担当範囲での配送が正しく行われたことを確認している。

### 8.2 品質情報及び製品回収

品質情報

品質協定書に従い製造販売会社から通知された品質情報は、品質保証部に送られ、品質保証部が関連部署と連携して手順に従い処理する。当該製造所に起因する場合、是正処置・予防措置が行われ、完了までフォローされる。

回収

製造販売会社が製品の回収が必要と判断した場合、品質保証部は、必要な処置を行い記録する。本製造所に回収された製品については、処置が決まるまで適切に管理する。

9. 自己点検

品質保証部が点検計画作成、実施、報告書作成、指摘事項のフォローアップについて責任を持っており、関係部署と協力して実施、記録の作成を行っている。

点検範囲は添付資料5の組織図に記載されている全部署であり、年1回全部署が点検を受けるよう年間計画を作成し、それによって実施している。

点検者は当該製造所の従業員で品質保証部に認定されたものが、点検実施毎に複数名指名されチームで実施する。点検チームには被点検部署のものは参加しない。

点検報告書は品質保証部の承認後、被点検部署とともに、製造所長に配布される。指摘事項がある場合、それに対する改善計画が被点検部署より品質保証部に提出され、製造所長に配布される。改善計画は完了まで品質保証部がフォローする。これらの概要はマネジメントレビューにて報告される。

添付資料1：医薬品製造業許可証の写し

添付資料2 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

注：輸出している場合など同製品で複数の名称がある場合は全て記載すること。

原薬及び原薬中間体	原薬中間体（原薬中間体○○○○○） 合成の高感作性、高生理活性に該当しない原薬の中間体（共用区域で製造）  原薬（原薬△△△△△、原薬□□□□□） 1. 高生理活性物質（いずれも合成品で、細胞毒性のある物質2品目をこれら2品目のみ製造する区域でキャンペーン生産を行っている） これらの品目は輸出用にも製造している。 2. 上記以外の合成原薬（共用区域で製造）（原薬●●●●●）
固形製剤	錠剤（▲▲▲▲▲：裸錠、■●●●●：コーティング錠）及び○△○△○△（カプセル製剤）を全て2次包装迄行っている。放出調節製剤は製造していない。
注射剤	液剤[バイアル製剤（△□△□△□：無菌操作法と□○□○□○：最終滅菌法の品目がある）及びシリンジ製剤（無菌操作法）：●▲●▲●▲]、凍結乾燥製剤（バイアル製剤：▲■▲■▲■）を2次包装まで行っている。液剤に高生理活性物質2品目があり、これらはいずれも無菌操作法により、これら2品目専用の製造区域で

キャンペーン生産を行っている。

添付資料 3 : GMP 証明の写し

添付資料 4 外部試験機関及び委託先のリスト及び業務内容

外部試験機関

名称 : XXXX 株式会社 XX 研究所  
住所 : XX 県 XX 市 XX 町 XX 番地  
連絡窓口 : XX 部長 ○○ ○○  
電話番号 : XXX-XXX-XXX

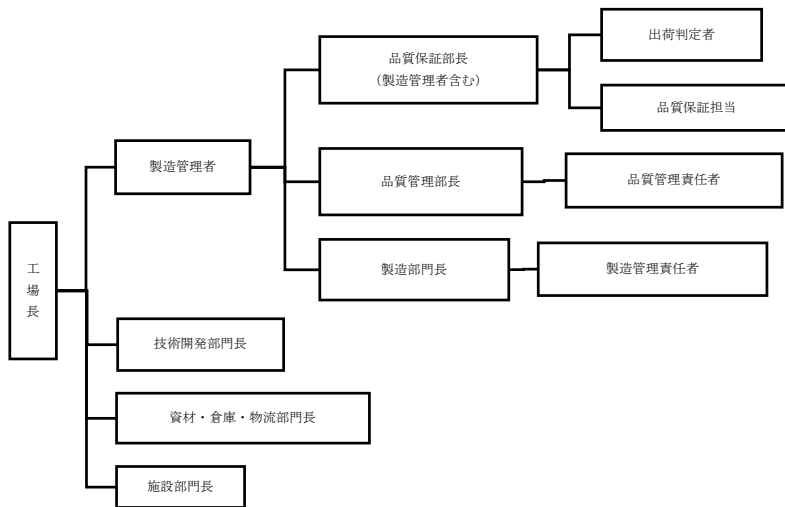
委託試験項目 : 原薬○○の原子吸光度

一次容器の滅菌委託先

名称 : XXXX 株式会社 XX 工場  
住所 : XX 県 XX 市 XX 町 XX 番地  
連絡窓口 : XX 課長 ○○ ○○  
電話番号 : YYY-YYY-YYY

委託保管品目 : 資材 YY 及び ZZ

添付資料 5 : ○○株式会社□□製造所 GMP 組織図





添付資料 6-1 から 4 : 製造施設の見取り図

製造施設○号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図

(注) 環境区分、差圧図、清浄度区分及び製造活動(例えば、混合、充てん、保管、包装など)を図に含めること、高感作性、高生理活性の物質を扱う特定のエリアも明示すること

添付資料 6-5 から 6 : 倉庫の見取り図

倉庫○号棟の見取り図、サンプリング区域の清浄度区分図、差圧図、冷蔵庫、危険物保管区域

(注) 強毒性、有害、高感作性、高生理活性の物質を扱う特定のエリアも明示すること

添付資料 7 水システムの見取り図

① 水道水(製造所敷地への入り口から敷地内の系統の概略。貯蔵タンク、分岐ルート、サンプリングポイント等がわかる模式図)

② 精製水(原水の入り口から前処理の活性炭ろ過等の設備、イオン交換・RO・UF・電気透析等の精製設備、貯槽(ペントフィルターを含む)、ポンプ、ユースポイントへの配管系統、熱交換器、インライン温度計・電導度計・TOCメーター・圧力計、サンプリングポイント等を示す模式図)

② WFI(上記の精製水設備と同様であるが原水に精製水を使用している場合は前処理

添付資料 8 主要な製造設備及び試験検査設備の一覧

① 製造設備

建屋	重要設備	設備の名称
1号棟	●	x x x x L 反応器
	●	x x x x L 反応器コンデンサー付き
	●	x x 式乾燥機
	●	x x 式混合器
2号棟	●	x x 式粉碎機
	●	x x 式混合器
	●	湿式造粒機
	●	x x 式造粒機
	●	x x 式乾燥機
	●	打錠機
	●	カプセル充填機
	●	PTP 包装機

	●	カートニング機
	●	原薬計量用グローブボックス
3号棟	●	薬液調製用ステンレス製 x x L 攪拌槽、CIP/SIP 機能付き
	●	オートクレーブ、機器滅菌用
	●	オートクレーブ、機器及び無塵衣滅菌用
	●	オートクレーブ、最終滅菌製剤用
	●	洗ビン機
	●	ゴム栓滅菌機
	●	ゴム栓滅菌機（アイソレータ用）
	●	トンネル滅菌機
	●	バイアル充填機、打栓機
	●	シリンジ充填機
	●	アイソレータ設備（制癌剤の充填ライン一式）
	●	カートニング機

②分析用機器

建屋	重要設備	設備名称
6号棟 化学試 験室	●	精密電子天秤
	●	FTIR
	●	pHメーター
	●	乾燥減量測定用オープン
	●	カールフィッシャー水分計
	●	ガスクロマトグラフ
	●	高速液体クロマトグラフ
	●	元素分析装置
	●	標準品保管用冷蔵庫
6号棟 微生物 試験室	●	培地、器具滅菌用オートクレーブ
		使用済培地滅菌用オートクレーブ
	●	インキュベーター
	●	インキュベーター
	●	エンドトキシン測定システム
	●	微生物同定用自動遺伝子検査設備

○○ Co., Ltd. □□ Plant

Site Master File

Document No. xx-xx

Version No.	Prepared by	Date of prepared	Approved by	Date of approval

## **Table of Contents**

### 1 General information on the manufacturer

#### 1.1 Contact information on the manufacturer

#### 1.2 Authorized pharmaceutical manufacturing activities of the site including those from foreign regulatory authorities

#### 1.3 Any other manufacturing activities carried out on the site

### 2 Quality management system of the manufacturer

#### 2.1 The quality management system of the manufacturer

#### 2.2 Release procedure of finished products

#### 2.3 Management of suppliers and contractors

#### 2.4 Quality risk management (QRM)

#### 2.5 Product Quality Reviews

### 3 Personnel

#### 3.1 Organization chart of the site

#### 3.2 Number of employees in the manufacturing site

### 4 Premises and Equipment

#### 4.1 Premises

#### 4.2 Equipment

### 5 Documentation

#### 5.1 Description of documentation system

### 6 Production

#### 6.1 Type of products

#### 6.2 Process validation

#### 6.3 Material management and warehousing

### 7 Quality Control

#### 7.1 Quality control activities carried out on the site

### 8 Distribution, complaints, product defects and recalls

#### 8.1 Distribution(to the part under the responsibility of the manufacturer)

#### 8.2 Complaints, product defects and recalls

### 9 Internal audit

**1 General information on the manufacturer**

1.1 Contact information on the manufacturer

1.1.1 Name and official address of the manufacturer

Name: ○○ Co., Ltd.

Address: xxx, xxx, xxx City, xxx Prefecture

1.1.2 Name and street address of the manufacturing site

Note: If there is multiple manufacturing places (addresses), write down all the places

Name: ○○ Co., Ltd. □□ Plant

Address: xxx, xxx, xxx City, xxx Prefecture

1.1.3 Contact information of the manufacturer including 24 hrs. telephone number of the contact personnel in the case of product defects or recalls:

Name and title of the contact personnel: □□, Director of ■■ Department, (Supervisor for Drug Manufacture)

Tel: xxx-xxx-xxxx Fax: xxx-xxx-xxxx

E-mail: xxxx@xxxx.co.jp

Telephone number for contact of business hours: xxx-xxx-xxxx (staff's cell phone number, TEL number of guard station or the like)

1.1.4 Identification number of the site as e.g. GPS details, D-U-N-S (Data Universal Numbering System) Number (a unique identification number provided by Dun & Bradstreet) of the site, or any other geographic location system.

D-U-N-S number: 999-999-999

GPS information: ●●●●●●●●●●●●●●●●

1.2 Authorized pharmaceutical manufacturing activities of the site including those from foreign regulatory authorities

1.2.1 Information about drug manufacturing license

Note: If manufacturing sites has no authorization, describe details.

Photocopy of the valid manufacturing authorization issued by the relevant competent authority: See Appendix 1.

1.2.2 Brief description of manufacture, import, export, distribution and other activities as authorized by or registered to the relevant Competent Authorities including foreign authorities.

- (1) Domestic: License for Drug Manufacture: API, intermediates for API, non-sterile dosage forms, non-sterile dosage form manufacturing processes (including primary packaging, secondary packaging, labeling and storage)
- (2) Country A: Submitted Drug Establishment Registration to FDA. Drug substance and non-sterile dosage form manufacturing processes, (submitted notification for the manufacture of export only drugs including APIs and dosage forms to the Japanese Authorities)
- (3) Country B: Submitted notification for the manufacture of export only drugs for API s (for Italy) to the Japanese Authorities.

1.2.3 Type of products currently manufactured on- site

Non-sterile API, solid dosage forms and injectables

See Appendix 2 for a list.

1.2.4 List of GMP Inspections of the site within the last 5 years

Name /country of the Competent Authority	Dates	Product(s) covered	Results	Type of inspection on-site/desk-top

1.2.5 GMP certificate

Copies of current GMP certificates for the products manufactured at this site are given in Appendix 3.

1.3 Any other manufacturing activities carried out on the site

[If not applicable]

None of the following non-pharmaceutical products is being manufactured at this site.

- Medical devices
- Chemicals used for non-pharmaceutical products
- Cosmetics
- Household cleaning products and sanitary goods
- Insecticides, herbicides

[If applicable]

The following non-pharmaceutical products are being manufactured at this site.

- Chemicals used for non-pharmaceutical products

## 2 Quality management system of the manufacturer

### 2.1 The quality management system of the manufacturer

#### 2.1.1 Brief description of the quality management system run by the company and reference to the standards used

The quality management system of ○○ Co., Ltd. □□ Plant is established referring to Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs (GMP Ordinance), relevant regulations/notifications, Current Good Manufacturing Practices Regulations in the US (cGMP) and PIC/S GMP GUIDE, Quality Manual of ○○ Co. Ltd. □□ Plant serves as the highest level document in the document system of the site, and various written standards and procedures have been prepared under this manual.

These documents include quality policy, quality management organization, document control, personnel qualifications/hygiene control/education & training, manufacturing control, quality control, hygiene control of premises and equipment, qualification of premises and equipment, validation/maintenance, change control, deviation control, handling of quality information and quality defects, etc., recall procedure, self-inspection, management review .

The Quality Manual refers to the current version of ISO-9000 Series.

#### 2.1.2 Responsibilities related to maintaining of quality system including senior management

The organization related to the quality management system at this manufacturing site is shown in Appendix 5: GMP Organization Chart of ○○ Co., Ltd. □□ Plant. Senior management and other management are responsible for ○○.

Head of Quality Assurance supervises activities related to manufacturing control and quality control, to ensure appropriate and smooth conduct of such activities. Head of Quality Assurance is responsible for change control, deviation control, handling of quality information and quality defects, etc., product recall, and internal audit and so on.

#### 2.1.3 Information of activities for which the site is accredited and certified

This manufacturing plant is ISO-9001 certified. Photocopy of the certificate is given in Appendix 6.

##### ISO-9001

Date of certification:

Scope of certification:

Name of certifying bodies:

### 2.2 Release procedure of finished products

#### 2.2.1 Detailed description of qualification requirements (education and work experience) of the Authorized

Person(s) responsible for batch certification and releasing procedures

Chapter ○ of the Quality Control Standards sets forth the site procedure for appointment of personnel responsible for batch certification and releasing. Personnel having actual experience of quality assurance or quality control for not less than ○ years and having received education/training on the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceutical and Medical Device, GMP Ordinance and other relevant regulations are appointed by the head of Quality Assurance .

#### 2.2.2 General description of batch certification and releasing procedure

(1) Upon completion of manufacture of a lot of the product, the Quality Assurance Department will review the batch manufacturing records including the packaging process and submits the results of review (batch manufacturing control record) to the Authorized Person.

(2) The Quality Control Department will review the batch test/inspection records and submits the results of review (batch quality control record) to the staff in charge of release decision.

(3) The Authorized Person will review the batch manufacturing records, batch manufacturing control records, batch test/inspection records and batch quality control records and enters the results of review into the releasing document.

(4) Please describe if a computerized system is used to control the release, the results of release of all the starting materials and packaging materials used are controlled with the computerized □□ system. The system is designed to alarm any OOS found to the Quality Assurance Department. The staff at the Quality Assurance Department confirms absence of any such event with the □□ system and records the results of such confirmation in the product releasing document.

(5) If the staff at the Quality Assurance Department finds a description in the manufacturing records or the test/inspection records, of any change control or deviation control possibly affect to the lot concerned, or if the staff finds such an event in the □□ system even when no relevant description is found in the manufacturing records nor test/inspection records, it is required for the staff to evaluate the influence of such an event on releasing the lot concerned and to enter such evaluation results into the batch release document.

(6) If the Authorized Person judges absence of any problematic finding affecting to release of the lot concerned as the results of the reviews mentioned above, he/she should enter the judgment into the relevant column of the batch release document, and sign it.



(7) The Authorized Person will enter the release judgment into the computerized ■■ system. Start of distribution operation for any batch of product prior to the status change into "released" in the ■■ system are electronically locked.

At this manufacturing plant, there is ● Authorized Person.

(8) Statement on whether the control strategy employs Process Analytical Technology (PAT) and /or Real Time release or Parametric Release.

[Case A] PAT is not employed in this site.

[Case B] PAT is employed in the manufacture of xxxx.

## 2.3 Management of suppliers and contractors

### 2.3.1 A brief summary of the establishment/knowledge of supply chain and the external audit program

Agreements with the marketing authorization holders relating to the management of supply chain are managed in accordance with the procedure of each marketing authorization holder and are reviewed periodically and when necessary.

Selection and approval of suppliers and contractors as well as management of the approved suppliers and contractors is done by classifying each supplier and contractor according to the results of assessment of the risks of the raw materials and packaging materials to product quality. Details of the management to be done in each class are defined in the procedure. Audits will be carried out at the time of selection and on-going bases thereafter. On-site or desk top audit is selected depending on the risk class assigned to each supplier and contractor.

### 2.3.2 Brief description of the qualification system of contractors manufacturers of API and other critical materials suppliers

Qualification of each new contractor/supplier and on-going assessment of existing contractors/suppliers are carried out in accordance with the procedure described above 2.3.1. However, evaluation of API supplier is done by reviewing the audit report received from the marketing authorization holder of the finished product.

### 2.3.3 Measures taken to ensure that products manufactured are compliant with TSE (Transmissible animal spongiform encephalopathy) guidelines

Note: If the product is exported to other country, describe the conformance to such exported country's standard for Biological ingredients.

Raw materials used for the manufacture of the product A in this plant are confirmed to comply with the Japanese Standard for Biological Ingredients and their handling are controlled in accordance with the standard. Also the product A is exported to the country A, the plant are also confirmed to

comply with the country A Standard for Biological Ingredients "Guideline for TSE", and their handling are controlled in accordance with the standard.

2.3.4 Measures adopted where counterfeit/falsified products, bulk products (i.e. unpacked tablets), active pharmaceutical ingredients or excipients are suspected or identified

The suspected product should be immediately segregated into quarantine status and the unit that detected it issues a deviation report in accordance with the deviation handling procedure. Subsequent steps should be taken in accordance with the same procedure, while investigation should be conducted to check existence of the same problem in other lots and confirm the range of affected lots. If counterfeit/falsified product is identified, such event should be immediately notified to the marketing authorization holder and ask for subsequent actions.

2.3.5 Use of outside scientific, analytical or other technical assistance in relation to manufacture and analysis

No technical assistance has been given from outside institution concerning manufacture or analysis. The analytical methods for the products being manufactured at this manufacturing site have been developed at the research laboratory of our company or other company and transferred to this site. Primary and secondary reference materials used for analysis have been supplied from those research laboratories.

2.3.6 List of contract manufacturers and laboratories including the addresses and contact information and flow charts of supply chains for outsourced manufacturing and Quality Control activities

A part of analytical work is contracted to outside analytical laboratories. A part of the manufacturing processes is outsourced to contractors. The address, contact information, allocation of responsibilities between us and the contractors, and outline of the contracted activities are shown in Appendix 4.

2.4 Quality risk management (QRM)

2.4.1 Brief description of QRM methodologies used by the manufacturer

One or combination of the following methodologies is used for each situation of risk assessment depending on the situation of QRM.

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.)
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)

- Risk ranking and filtering
- Supporting statistical tools

#### 2.4.2 Scope and focus of QRM

At this manufacturing site, QRM is applied, in accordance with the policy of ○○ Co., Ltd., to the entire life cycle of the products to control the risk to the efficacy, safety and quality of the products in all GMP-related fields. Therefore, QRM is applied also to the entire supply chain, including supply of raw materials and outsourced activities.

### 2.5 Product Quality Reviews

Product quality review is done for each product once a year.

Quality Assurance Department is responsible for product quality review and approval.

(i) A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;

(ii) A review of critical in-process controls and finished product results;

(iii) A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;

(iv) A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken;

(v) A review of all changes carried out to the processes or analytical methods;

(vi) A review of Marketing Authorization variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers;

(vii) A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;

(viii) A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;

(ix) A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;

(x) For new Marketing Authorizations and variations to Marketing Authorizations, a review of post-

marketing commitments;

- (xi) The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc;
- (xii) A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.

Items on which the necessity of improvements identified, relevant department prepare corrective action plan in accordance with the product quality review procedure and submits the plan to the Quality Assurance Department, where adequacy of the plan is evaluated. The status of implementation of corrective action is checked during internal audit, and it is also evaluated at the next product quality review. Trend analysis is done by converting the reviewed data into graphs as needed. If the number of lots manufactured during the review period is too small, the results in the preceding year(s) are added for review as needed.

### **3 Personnel**

#### 3.1 Organization chart of the site

Given in Appendix 5, as described in Section 2.1.2

#### 3.2 Number of employees in the manufacturing site

Plant Manager: n=1

Production: n=0

Quality control: n=0

Quality assurance: n=0

Purchasing/warehouse: n=0

Engineering: n=0

Technical development (scale-up, validation, technical improvement): n=0

Total: n=0

## 4 Premises and Equipment

### 4.1 Premises

#### [1] Short description of plant

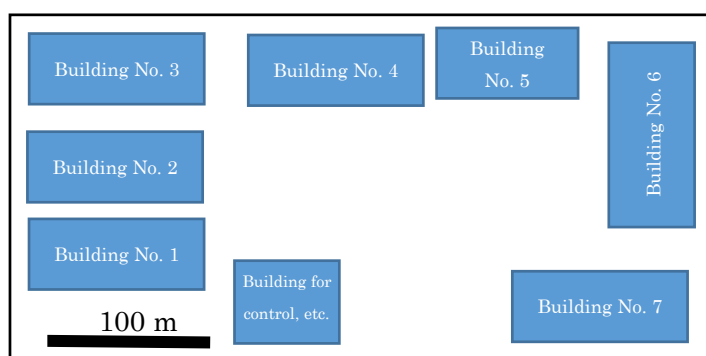
Site area: xxxxx m<sup>2</sup>

Manufacturing facility: Building No. 1 (For EU: manufacture of API and intermediates for API)  
Building No. 2 (solid dosage form)  
Building No. 3 (injectables )  
Building No. 4 (For Japan: manufacture of API and intermediates for API)

Warehouse: Building No. 5 (warehouse for raw materials/packaging materials)  
Building No. 6 (warehouse for finished products)

Laboratories: Building No. 7 (quality control)

Site plan is shown below.



#### (1) Lay outs of Manufacturing areas

See Appendix 6

Appendix 6-1 (Building No. 1 lay outs, room classification , pressure differential drawing)

Appendix 6-2 (Building No. 2 lay outs, room classification, pressure differential drawing)

Appendix 6-3 (Building No. 3 lay outs, room classification, pressure differential drawing)

Appendix 6-4 (Building No. 4 lay outs, room classification, pressure differential drawing)

#### (2) Lay outs of Warehouse

See Appendix 6

Appendix 6-5 (Building No. 5 lay outs, room classification of sampling area, pressure differential drawing, refrigerator, hazardous material storage area)

Appendix 6-6 (lay out of Building No. 6)

#### 4.1.1 Brief description of heating, ventilation and air conditioning (HVAC) systems

4.1.1.1 Cleanliness of the rooms within the facilities of this site is classified into 6 grades.

(1) General area: Without air conditioning, no particulate/microbe monitoring

(2) Semi-controlled area: Air conditioning without high grade filter, no particulate/microbe monitoring

(3) Grade D area

(4) Grade C area

(5) Grade B area

(6) Grade A area

Areas (3) through (6) are controlled in accordance with PIC/S GMP Guidelines Annex 1.

4.1.1.2 Temperature/humidity control

Manufacturing area

Temperature/humidity control is not required for all the raw materials, intermediates or finished products handled at this manufacturing site. However, in view of the convenience of the operators, the control range of room temperature is 18-22°C and humidity is 45-65%RH.

Storage area

Storage area for materials and products to be stored at room temperature is controlled at 15-30°C. Materials and products to be stored in a refrigerated condition are stored in the rooms or refrigerators controlled at 2-8°C. Relative humidity is monitored but not controlled.

However, samples for stability tests are stored in the rooms or chambers where temperature and humidity are controlled in accordance with the conditions of ICH Guideline.

Reference and retention samples are stored in areas of ambient condition, and monitoring of temperature and humidity is done in these areas.

4.1.1.3 Pressure differential control

Pressure differentials with the adjacent different grade rooms in cleanliness-controlled areas such as the manufacturing area and the sampling area are controlled.

Pressure differential is set and controlled so that air flow from lower grade area to higher grade area can be avoided when a door is opened/closed.

Some areas require containment, and an example of the pressure differential cascade is: surrounding area (±) corridor (+) workplace (-), etc.).

4.1.1.4 Number of air change rate, air recycling

Air change rate is controlled only in the classified area, and in accordance with PIC/S GMP Guidelines Annex 1. Air is usually recycled in 100%. In the areas where organic solvents are handled, 100% fresh air is supplied and the air is exhausted to the environment in accordance with the environmental standards.

#### 4.1.2 Brief description of water systems

Three types of water (tap water supplied by local government, purified water and water for injection) are used at this manufacturing site. Tap water complies with the water quality standards provided by a Ministerial Ordinance issued by Ministry of Health, Labor and Welfare pursuant to Article 4 Paragraph 2 of the Water Supply Act (Law No. 171 in 1957). Purified water is montly sanitized by hot water and WFI is weekly steriled by steam. Purified water and water for injection comply with the Japanese Pharmacopeia. A schematic diagram of each water system is given in Appendix 7.

#### 4.1.3 Other utilities

Other utilities used for manufacture at this manufacturing site are steam, compressed air and nitrogen gas.

Two types of steam (industrial steam for heating and pure steam generated from purified water) are used. Compressed air is prepared by compression with an oil-less compressor and supplied through a dust-retentive pre-filter and then 0.45  $\mu$  or 0.2  $\mu$  filter.

Nitrogen gas is prepared from liquid nitrogen. As needed, it is supplied through a 0.2  $\mu$  filter.

### 4.2 Equipment

#### 4.2.1 Listing of major production and control laboratory equipment

Major production and control laboratory equipment are listed in Appendix 8. Critical pieces of equipment are identified with ● mark before their names.

#### 4.2.2 Cleaning and sanitation

Cleaning and sanitation of product contact surfaces is conducted routinely in accordance with the procedure. Master cleaning instructions and records have been established through cleaning validation.

There are two types of equipment in this manufacturing site regarding the cleaning methods, manual cleaning and CIP/SIP. Manually cleaned equipment are either (1) rinsed with water after washing with detergents, or (2) washed with solvents.

#### 4.2.3 GMP critical computerized systems

The computerized system XXX is used at this manufacturing site. This system is used for integrated control of the following jobs.

[1] Warehouse control

(1) Manufacturing control

(3) Laboratory control (including release of raw materials, intermediates and finished products)

(4) Deviation control, change control, handling of information related to quality

(5) Document control



This system is validated and controlled in accordance with “Guideline on Management of Computerized Systems for Marketing Authorization Holders and Manufacturers of Drugs and Quasi-drugs.”

## 5 Documentation

### 5.1 Description of documentation system

Two types of documentation systems (electronic system and paper-based system) are used at this manufacturing site. Electronic system is applied to the documents of standards and procedures, including blank forms related to them.

Paper-based control is applied to records. Electronically controlled blank forms are printed out by the personnel having access right to the electronic system and issued to workers in accordance with the procedure. The completed record form will be reviewed by the supervisor in accordance with the procedure and then stored at the predestinated place.

Documents and records are stored in-house and off-site archiving is used.

Off-site Storage : ●● storage Address : ○○ Prefecture ΔΔ City ×× Town.

## 6 Production

### 6.1 Type of products

#### 6.1.1 Type of products manufactured at this manufacturing site

Non-sterile API, solid dosage forms and injectables as described in Section 1.2.4.

Details are given in Appendix 2.

#### 6.1.2 Types of investigational medicinal products (IMPs) being manufactured at this site

IMPs manufactured on this site are AAA, BBB and CCC.

#### 6.1.3 Toxic or hazardous substances handled (e.g. with high pharmacological activity and/or with sensitizing properties)

Of the products listed in Appendix 2, two (ΔΔ and □□) have high pharmacological activity. API and dosage forms are manufactured for both of them. No highly sensitizing substance has been handled.

#### 6.1.4 Products manufactured in a dedicated facility/equipment or in a shared facility/equipment

The two products mentioned above (ΔΔ and □□) are manufactured under campaign basis at the same containment facility. Each equipment within this facility is fitted with CIP/SIP function, and cleaning between batches within a campaign and cleaning at product switching has been validated.

#### 6.1.5 Process Analytical Technology(PAT) applications

Example A

No product is now using PAT.

Example B

Product ○○ is using PAT, in accordance with the procedure ….(describe general statement of the relevant technology, and associated computerized systems)

### 6.2 Process validation

#### 6.2.1 Brief description of general policy for process validation

Process validation is carried out in accordance with the validation procedure to confirm that the defined materials, equipment and manufacturing procedure, critical process parameters, equipment cleaning procedure, involved operators yield a product consistently of the required quality.

For validation at the time of introducing a new product into routine manufacture or at the time of change in facility/process, a master plan is prepared for such product or project and individual validation plan for each validation study included in the master plan is prepared.

After successful completion of initial validation, periodical revalidation should be conducted as the product's life cycle management.

For the processes or process parameters where periodical revalidation is required by some guidelines such as sterility-related parameters, periodical revalidation studies are carried out in accordance with the guidelines. On the other processes or parameters, if the product quality review demonstrate that the processes are under control, additional re-validation studies are not done, and a revalidation report summarizing the reference documents and reports is prepared.

#### 6.2.2 Policy for reprocessing or reworking

A deviation report is issued upon detection of OOS or deviation from process parameters. Then, decision about the need of reprocessing and reworking will be made on the basis of the results of risk assessment involving the relevant departments or units.

The reprocessed or reworked lot should be subjected to the product quality review and added to the stability monitoring program for follow-up.

### 6.3 Material management and warehousing

#### 6.3.1 Arrangements for the handling of starting materials, packaging materials, bulk and finished products including sampling, quarantine, release and storage

Upon arrival of raw materials at the warehouse, warehouse personnel check the label, appearance, quantity delivered, etc. and enter information into the computerized system for warehouse control. The raw materials will be stored as “under quarantine” in the storage space. Upon completion of satisfactory sampling and test by the Quality Control Department, the status of the materials is changed into “released” by the Quality Control Department and they will be able to be taken out of the warehouse to be used for processing.

Upon completion of manufacture of a batch of product, the batch information is entered into the warehouse control system. The warehouse staff are not able to take out the lot from the warehouse control system before the status is changed into “released” by the authorized person or the quarantine status in the system is unlocked by the Quality Assurance Department.

#### 6.3.2 Handling of rejected materials and products

If raw materials or finished products failed the test and inspection, status of “rejected,” is assigned to the batch in the computerized system. The batch in this status is retrieved from the storage immediately and a label “rejected” is attached to them. Then, the batch is segregated into the locked rejected material area in the raw material warehouse or rejected product area in the product warehouse. After that, the rejected raw materials are returned to the supplier, and the rejected products are incinerated.

All the events of raw material or finished product rejection are subjected to OOS procedure, and

necessary CAPAs are implemented, according to the deviation handling procedure.

## **7 Quality control**

### **7.1 Quality control activities carried out on the site**

The Quality Control Department of this manufacturing site conducts chemical and microbiological tests of raw materials, other materials used for manufacture (e.g., microbe retentive filter), packaging/labeling materials, water for manufacturing, environmental monitoring samples, critical intermediates, finished products, stability samples, etc., and maintain storage of the stability samples, reference and retention samples. In-process test is conducted by the manufacturing department staff qualified by the Quality Control Department, using the testing methods checked by the Quality Control Department and approved by the Quality Assurance Department.

## **8. Distribution, complaints, product defects and recalls**

### 8.1 Distribution(to the part under the responsibility of the manufacturer)

#### 8.1.1. Types (wholesale license holders, manufacturing license holders, etc.) and locations of the companies to which the products are shipped from the site

The destination of delivery and the allocation of responsibility for transport of API, bulk products and finished products distributed from this manufacturing site are decided in the agreement with each marketing authorization holder. A list is given below.

○○Drug Company, Drug Wholesaler (License#:○○○○○○○○), ○○ Prefecture ΔΔ City ×× Town

○○Pharmaceutical Co., Drug Manufacturer, ○○ Prefecture ΔΔ City ×× Town

ABC-Pharma. Co., Ltd., License Holder in the USA, ΔΔ City, ○○ State, USA

#### 8.1.2 Description of the system used to verify that each customer/recipient is legally entitled to receive medicinal products from the manufacturer

#### 8.1.3 Brief description of the system to ensure appropriate environmental conditions during transit, e.g. temperature monitoring/control

In accordance with the agreement with the marketing authorization holder, at the time of loading the products onto the truck, a data logger for recording temperature should be attached to the products requiring temperature control. The recipient is required, under the agreement, to check the data logger that the temperature has been within the predestinated range. Notification should be made only when any deviation is detected. Absence of such notification means that the temperature has been within the predestinated range.

In case where the manufacturing site assumes the responsibility for transport, education/training (including temperature control) should be provided to drivers under an agreement with the transportation company.

#### 8.1.4 Arrangements for product distribution and methods by which product traceability is maintained

In case where the manufacturing site assumes the responsibility for transport, a written report in the predefined form is sent from the transportation company to the warehouse staff in this site upon completion of transport to the destination. (including report by Email or FAX)

#### 8.1.5 Measures taken to prevent manufacturers/products to fall in the illegal supply chain

Monitor cameras have been installed at the product warehouse of this manufacturing site, and 24 hours security control is provided. The warehouse staff check the report from the driver described in Section 8.1.4 and the notification of receipt issued by the recipient to confirm that correct delivery is done during transportation responsible by this manufacturing site.

8.2 Complaints, product defects and recalls

Brief description of the system for handling complaints, product defects and recalls

Information related to product quality

The information related to product quality notified from the marketing authorization holders is transmitted to the Quality Assurance Department in accordance with the quality agreement and handled according to the procedure in cooperation with other departments related to the event. . If this manufacturing site is responsible to the quality defect, corrective/preventive actions will be taken and follow-up will be continued until completion.

Recall

If the marketing authorization holder judges that recall of the product is necessary as the result of the above information, the Quality Assurance Department will take necessary actions and record them in accordance with the quality agreement and recall procedure.

The products returned to this manufacturing site as the result of recall will be segregated appropriately until their disposition is decided.

**9. Internal audit**

Short description of the internal audit system

The Quality Assurance Department is responsible for preparing inspection plan, its conduct, and preparation of reports and follow-up of observed issues. These actions are taken and recorded in cooperation with relevant department.

The scope of inspection covers all units described in the organization chart (Appendix 5). An annual plan of self-inspection covering all departments once a year is prepared and carried out according to the plan. Internal audit is carried out by the personnel of this manufacturing site qualified by the Quality Control Department. Internal audit is carried out by a team composed of multiple qualified personnel. The internal audit team should not include any staff of the department being inspected.

The inspection report is delivered to the inspected department and the Plant Manager after approval by the Quality Assurance Department. If any observation is pointed out, a corrective action plan for such issue will be submitted from the inspected department to the Quality Assurance Department and it is also delivered to the Plant Manager. The corrective action plan is followed by the Quality Assurance Department until all the actions are completed. The outline of these steps is subjected to the Management Review.

Appendix 1: Copy of valid manufacturing authorization

Appendix 2 List of dosage forms manufactured



API and intermediates for API	<p>Intermediates for API (API Intermediate○○○○○)</p> <p>Intermediates for API not falling under the category of chemically synthesized highly sensitizing substances or highly physiologically active substances (manufactured in non-dedicated area)</p> <hr/> <p>API (API△△△△△、API□□□□□)</p> <p>1. highly pharmacologically active substances (all are chemically synthesized substances; two items with cytotoxicity are manufactured under campaign basis in the area manufacturing only these two items) These items are manufactured also for export.</p> <p>2. Chemically synthesized API other than those listed above (manufactured in the shared areas) (API●●●●●)</p>
Solid dosage forms	Tablets (uncoated tablets▲▲▲▲▲, coated tablets■ ■ ■ ■ ■) and capsules (○ △ ○ △ ○ △) are manufactured up to the process of secondary packaging. No modified release product is now being manufactured.
Injectables	<p>Liquids [vials △ □ △ □ △ (either by aseptic processing or terminal sterilization)] and syringes●▲●▲●▲ (aseptic processing)] and freeze-dried forms (vials) □○□○□○are being manufactured up to the secondary packaging.</p> <p>Two of the liquids have high pharmacological activity, and both of them are manufactured under campaign basis by aseptic process in the area dedicated for the manufacture of these two products.</p>

Appendix 3: Copy of valid GMP certificates

Appendix 4 List of contract manufacturers and laboratories including the addresses and contact information, and flow-charts of the supply-chains for these outsourced activities

Contract laboratories

Name: XXXX Co., Ltd. XX Research Institute

Address: XX, XX Town, XX City, XX Prefecture

Contact information: ○○ ○○, Director of XX Department

TEL: XXX-XXX-XXX

Outsourced test item: Atomic absorption spectrophotometry of API○○

Contractor for primary container sterilization

Name: XXXX Co., Ltd. XX Plant

Address: XX, XX Town, XX City, XX Prefecture

Contact information: ○○ ○○, Manager of XX Section

TEL: YYY-YYY-YYY

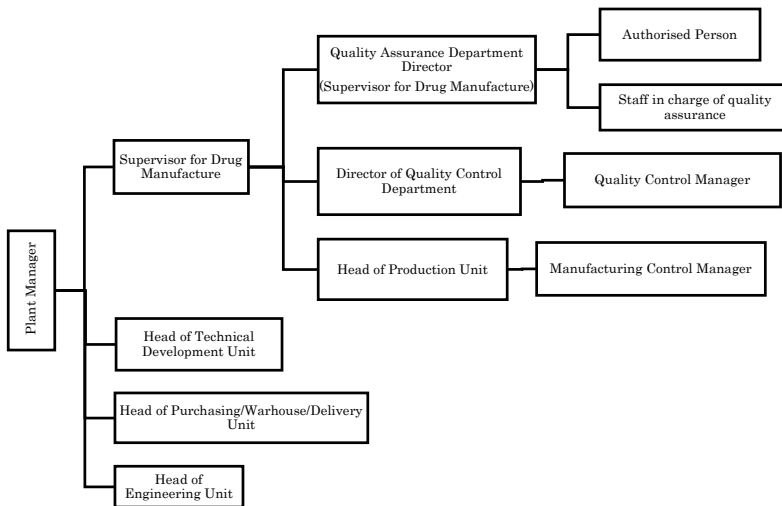
Contract storage : Packaging Materials YY and ZZ

Name: XXX Co. Ltd. XX Warehouse

Address: XX, XX Town, XX city, XX Prefecture

Contact information: ○○ ○○, Manager of XX Section

Appendix 5: ○○ Co., Ltd. □□ Plant GMP organization chart



Appendix 6-1 through -4: Lay outs of production areas

Lay out of Manufacturing Facility Building No. ○ , room classification in the building, pressure differential drawing

(Note) The drawing should include environmental classification, pressure differential, cleanliness classification of each room and manufacturing activity in it (e.g., blending, filling, storage, and packaging). Specific areas handling highly sensitizing substances or highly pharmacologically active substances also need to be shown clearly.

Appendix 6-5 and -6: Lay out of Warehouse

Lay out of Warehouse Building No. ○ , room classification of sampling area, pressure differential drawing, refrigerator, hazardous material storage area

(Note) Specific areas handling materials with high toxicity, hazardous materials, highly sensitizing substances and highly pharmacologically active substances also need to be shown clearly.

Appendix 7 Schematic drawings of water systems

(1) Tap water (outline of the system within the site beginning from the entrance of piping into the manufacturing site. Schematic diagram showing storage tanks, branching routes, sampling points, etc.)

(2) Purified water (schematic diagrams, showing the source water inlet, purification equipment such as

activated carbon filtration column, ion exchanger/RO filter/UF filter/electro dialyzer, storage tank (including vent filter), pumps, piping to the use points, heat exchanger, in-line thermometer/conductivity meter/TOC meter/pressure gauge, sampling points, etc.)

(3) WFI (similar to the above-mentioned purified water system; pretreatment is not needed if purified water is used as the source water)

Appendix 8 List of major manufacturing and laboratory equipment

(1) Manufacturing equipment

Building	Critical equipment	Equipment name
Building No. 1	•	xxxxL reactor
	•	xxxxL reactor with condenser
	•	xx type dryer
	•	xx type blender
Building No. 2	•	xx type mill
	•	xx type blender
	•	Wet granulator
	•	xx type granulator
	•	xx type dryer
	•	Tableting machine
	•	Capsule filling machine
	•	Blister packaging machine
	•	Cartoning machine
	•	Glove box for API dispensing
Building No. 3	•	Stainless steel xx L agitation tank for drug solution preparation, with CIP/SIP function
	•	Autoclave, for equipment parts sterilization
	•	Autoclave, for equipment parts and dust-free clothing sterilization
	•	Autoclave, for terminal sterilization of products
	•	Bottle washing machine
	•	Rubber stopper sterilizer
	•	Rubber stopper sterilizer (for isolator)
	•	Tunnel sterilizer
	•	Vial filling machine, capping machine

	•	Syringe filling machine
	•	Isolator (a set of filling line for anticancer drugs)
	•	Cartoning machine
(2) Laboratory equipment		
Building	Critical equipment	Equipment name
Building No. 6 Chemical Test Room	•	Precision electronic balance
	•	FTIR
	•	pH meter
	•	Oven for measuring loss on drying
	•	Karl Fischer moisture meter
	•	Gas chromatograph
	•	High performance liquid chromatograph
	•	Refrigerator for reference standard storing
Building No. 6 Microbiological Test Room	•	Autoclave for incubation medium and laboratory tool sterilization
		Autoclave for sterilization of used medium before discarding
	•	Incubator
	•	Incubator
	•	Endotoxin measuring system
	•	Automated nucleic acid testing equipment for microbe identification

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：

日本国内のGMPガイドラインの国際統合化を実現するためには、国内の医薬品製造所の品質基準と国際レベルのそれとのギャップを解析することとあわせて、国内の医薬品製造所が抱えている問題を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明確に示すことが必要である。同時に、日本国内のGMPガイドラインの理念を、効率的に医薬品製造所の製造管理及び品質管理の手法に取り込むことのできる系統的な仕組みを整備することも、国際統合化を実現するためには不可欠である。

PIC/S GMP GuideのAnnex1（以下Annex1とする）が無菌性確保の方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、PIC/SのAnnex1改訂WGに日本も参画することになった。このため、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行い、全体的な改訂事項を検討することが喫緊の課題となったため、GMP分野における研究班としてAnnex1研究班を立ち上げた。

この研究班では、現行のAnnex1から特に改善が必要として重要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果をドラフト作成中に意見提出した。その後、PIC/S加盟当局内での議論を経てAnnex1の改訂案が公開され、平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間に実施されたPublic Consultationに対して本研究班は意見を取りまとめて提出した。平成30年度中はAnnex1の発行に向けてPublic Consultationで提出された意見をもとにPIC/S加盟当局内で議論を継続した。

本研究の成果として、無菌医薬品に係る製品の医薬品製造業者等及びGMP調査当局が、無菌医薬品の品質確保を通じた製品品質の向上を促進し、患者保護に寄与することが期待される。

本研究にご協力を得た方々及び団体  
日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製  
薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコン

テイメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木  
次雄氏、東京都、大阪府の薬務主管部署の方

## A. 研究目的

Annex1は無菌医薬品の製造についてのガイドラインであり、医薬品製造業者等及びGMP調査当局が無菌医薬品の品質確保の参考に活用してきたところである。平成26年7月1日付けでPIC/Sに加盟して以来、我が国は本Annex改訂に係るWGに参加してきたが、平成27年2月2日付けでEU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committeeが共著で、Annex1の改訂についてのコンセプトペーパーを発出した。Annex1の改訂は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに国内調査当局の調査手法に対して大きな影響を与えることが予想された。従って、現行のAnnex1及びAnnex1の改訂案の課題について、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を集約することが急務となった。そこで、本研究では、国内の業界団体及び調査当局と調整を図り、日本としての意見を改訂作業中に速やかに提示し、日本の意見を取り入れたPIC/S GMP Annex 1の改訂版の発出に貢献することを目的とした。

## B. 研究方法

PIC/S GMP Annex1の改訂に関するコンセプトペーパーによると、今般の改訂の概要は以下のとおりであった。

- ・ 新たな規制を導入するのではなく、従来のAnnex1で説明が不明瞭な点を明確にし、新たな技術に対応した記載を追加する。
- ・ ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを

適用することを目指す。

- ・ 品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指す。

本研究では、まず、上記コンセプトペーパーの Annex1 の改訂方針をもとに、現行の Annex1 を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出した。次に、重要と考えた項目について分科会を設置し、現行の Annex1 と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

## C. 研究結果

平成 29 年 12 月 20 日に Annex1 の改訂案（添付資料 1）が公開され、Public Consultation が始まった。この意見募集の期間は平成 30 年 3 月 20 日までであった。本研究班は当該改訂案に対する意見を取りまとめ、本研究班の事務局が意見提出を行った。その後、平成 30 年度中は PIC/S Annex1 改訂 WG 内及び PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案について議論を継続している。

## D. 考察

本研究で平成 27 年度に検討した現行の Annex1 の課題及び改訂案として提案すべき点をもとに、平成 28 年度は PIC/S 加盟当局内で議論を行い、平成 29 年度には Annex1 の改訂案の公開に至り、本研究班は意見を取りまとめて提出した。今後は、

改訂版の Annex1 の発行に向けて議論が進むと考えられる。今後の PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動を注視し、Annex1 改訂版が最終化され、発行され次第、国内の医薬品製造業者及び GMP 調査当局に速やかに浸透するように、他の PIC/S GMP ガイドライン及びその他の Annex と同様に、事務連絡として和訳を速やかに発出するとともに、無菌操作法指針及び最終滅菌法指針との整合についての検討が必要であると考ええる。

#### E. 結論

本研究により、現行の Annex1 の改善すべき事項について検討し、PIC/S の Annex1 改訂 WG に提案すべき日本国内の意見を提出し、Annex1 改訂ドラフトについて PIC/S 加盟当局内で議論し、Annex1 の改訂案の公開に至った。この研究の最終成果物として Annex1 改訂班は、我が国の医薬品製造者の GMP 管理を通じた製品品質及び GMP 調査の質の向上に資するとともに、最終的には、患者保護に寄与することが期待される。今後は改訂された Annex1 をより広く、より早く周知することが重要にな

ると考える。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許出願

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 添付資料

1. Consultation Document Annex1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products ) Submission of comments on Revision of ‘Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products’

1 **Annex 1**2 **Manufacture of Sterile Medicinal Products**3 **Document map**

Section Number	General overview
1. Scope	Additional areas (other than sterile medicinal products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of medicinal products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile medicinal products.
4. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance to the qualification of personnel.
5. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of barrier technology.
6. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
7. Utilities	Guidance with regards to the special requirements of utilities such as water, air and vacuum.
8. Production and specific technologies	Discusses the approaches to be taken with regards to aseptic and terminal sterilisation processes. Also discusses different technologies such as lyophilization and Blow Fill Seal (BFS) where specific requirements may be required. Discusses approaches to sterilization of products, equipment and packaging components.
9. Viable and non-viable environmental and process monitoring	This section differs from guidance given in section 5 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring with regards to the setting of alert limits and reviewing trend data.  The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulation.
10. Quality control (QC)	Gives guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile medicinal products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

4

5



6 **1 Scope**

7

8 The manufacture of sterile medicinal products covers a wide range of product types, (sterile  
9 active substance through to finished dosage form), batch sizes (single unit to multiple units),  
10 processes (from highly automated systems to manual processes), primary packaging materials  
11 and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing and closed  
12 systems). This Annex provides general guidance that should be used for all sterile medicinal  
13 products and sterile active substances, via adaption, using the principles of Quality Risk  
14 Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and pyrogen contamination  
15 associated with microbes is prevented in the final product.

16

17 The intent of the Annex is to provide guidance for sterile medicinal products. However some  
18 of the principles and guidance, such as contamination control strategy, room qualification,  
19 classification, monitoring and gowning, may be used to support the manufacture of other  
20 products that are not intended to be sterile (such as certain liquids, creams, ointments and low  
21 bioburden biological intermediates) but where the control of microbial, particulate and  
22 pyrogen contamination, to reduce it as far as possible, is considered important.

23

24 **2 Principle**

25

26 The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize  
27 risks of microbiological, particulate and pyrogen contamination. The following key areas  
28 should be considered:

29

30 a) Facility, equipment and process design must be optimized qualified and validated  
31 according to Annex 11 and Annex15 of EU GMP. The use of appropriate current  
32 technologies should be implemented to ensure protection and control of the product  
33 from potential extraneous sources of particulate and microbial contamination such as  
34 personnel, materials and the surrounding environment.

35

36 b) Personnel must have appropriate skills, training and attitudes with a specific focus  
37 on the principles involved in the protection of sterile product during the  
38 manufacturing, packaging and distribution processes.

39

40 c) Processes and monitoring systems for sterile product manufacture must be designed,  
41 commissioned, qualified and monitored by personnel with appropriate process,  
42 engineering and microbiological knowledge.

43

44 Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in  
45 accordance with QRM principles that provide a proactive means of identifying, scientifically  
46 evaluating and controlling potential risks to quality. Risk assessments should be used to  
47 justify alternative approaches to those specified in this Annex only if these alternative  
48 approaches meet or surpass the intent of this Annex.

49

50 Quality Assurance is particularly important, and manufacture of sterile products must strictly  
51 follow carefully established and validated methods of manufacture and control. A  
52 contamination control strategy should be implemented across the facility in order to assess  
53 the effectiveness of all the control and monitoring measures employed. This assessment  
54 should lead to corrective and preventative actions being taken as necessary.

55

56 The strategy should consider all aspects of contamination control and its life cycle with  
57 ongoing and periodic review and update of the strategy as appropriate.

58

59 Contamination control and steps taken to minimise the risk of contamination from microbial  
60 and particulate sources are a series of successively linked events or measures. These are  
61 typically assessed, controlled and monitored individually but these many sources should be  
62 considered holistically.

63

64 The development of such strategies requires thorough technical and process knowledge.  
65 Potential sources of contamination are attributable to microbiological and cellular debris (e.g.  
66 pyrogens/endotoxins) as well as particulate matter (glass and other visible and sub-visible  
67 particles).

68

69 Elements to be considered within such a documented contamination control strategy should  
70 include (but not be limited to):

71

72 a) Design of both the plant and process.

73

- 74 b) Equipment and facilities.  
75 c) Personnel.  
76  
77 d) Utilities.  
78  
79 e) Raw Materials Control – including in-process controls.  
80  
81 f) Product containers and closures.  
82  
83 g) Vendor approval – such as key component suppliers, sterilization of components and  
84 single use systems, and services.  
85  
86 h) For outsourced services, such as sterilization, sufficient evidence should be provided  
87 to the contract giver to ensure the process is operating correctly.  
88  
89 i) Process risk assessment.  
90  
91 j) Process validation.  
92  
93 k) Preventative maintenance – maintaining equipment and premises (planned and  
94 unplanned maintenance) to a standard that will not add significant risk of  
95 contamination.  
96  
97 l) Cleaning and disinfection.  
98  
99 m) Monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of  
100 scientifically sound, modern methods that optimize the detection of environmental  
101 contamination.  
102  
103 n) Prevention – Trending, investigations, corrective and preventive actions (CAPA),  
104 root cause determination and the need for more robust investigational tools.  
105  
106 o) Continuous improvement based on information from the above systems.  
107

108 The manufacturer should take all steps and precautions necessary to assure the sterility of the  
109 products manufactured within its facilities. Sole reliance for sterility or other quality aspects  
110 must not be placed on any terminal process or finished product test.  
111

112 Note 1:

113 This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and  
114 particulate cleanliness of air, surfaces etc. Reference should be made to other documents such  
115 as the EN/ISO Standards and Pharmacopoeial monographs for more detailed guidance.  
116

117 Note 2:

118 Where national legislation permits, additional guidance regarding the preparation of  
119 unlicensed sterile medicinal products normally performed by healthcare establishments for  
120 direct supply to patients, reference may be made to the Annex 1: “Guidelines on the standards  
121 required for the sterile preparation of medicinal products” of the PIC/S guide to good  
122 practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, PE 010.  
123

124  
125

### **3 Pharmaceutical Quality System (POS)**

126 3.1 The manufacture of sterile medicinal products is a complex activity that requires  
127 additional controls and measures to ensure the quality of products manufactured.  
128 Accordingly, the manufacturer's Pharmaceutical Quality System (PQS) should encompass  
129 and address the specific requirements of sterile product manufacture and ensure that all  
130 activities are effectively controlled so that all final products are free from microbial and other  
131 contamination. In addition to the PQS requirements detailed in chapter 1 of the EU GMPs,  
132 the PQS for sterile product manufacturers should also ensure that:

133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165

- a) There is an effective risk management system integrated into the product life cycle to minimise microbial contamination to ensure the safety, quality and efficacy of sterile manufactured product, including assurance of sterility.
- b) The manufacturer has sufficient knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the manufacturing methods employed.
- c) Root cause analysis of procedural, process or equipment failure is key to ensure that the risk to product is correctly understood and suitable corrective and preventative actions are implemented.
- d) Risk assessment is performed to identify, assess, eliminate (where applicable) and control contamination risks to prevent contamination, to monitor and detect contamination, and to establish process requirements and acceptance criteria for all elements of a sterile manufacturing process. The risk assessment should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to mitigating risks, discounting of potential risks and residual risk. The risk assessment should be reviewed regularly as part of on-going quality management, during change control and during the periodic product quality review.
- e) Processes associated with the finishing and transport of sterile products should not compromise the finished sterile product in terms of container integrity or pose a risk of contamination and ensure that medicinal products are stored and maintained in accordance with registered storage conditions.
- f) Persons responsible the quality release of sterile medicines should have appropriate access to manufacturing and quality information and possess adequate knowledge and experience in the manufacture of sterile dosage forms and their critical quality attributes in order to be able to ascertain that the medicines have been manufactured in accordance with the registered specification and are of the required safety, quality and efficacy.

166 3.2 Investigations should be performed into non-conformities, such as sterility test failures or  
167 environmental monitoring excursions or deviations from established procedures, with a  
168 specific focus regarding the potential impact to sterility, to not only the specific batch  
169 concerned but also any other potentially impacted batch. The reasons for including or  
170 excluding product from the scope of the investigation should be clearly recorded and justified  
171 within the investigation.

172  
173

174 **4 Personnel**

175 4.1 The manufacturer should ensure that there are sufficient appropriate personnel, suitably  
176 qualified and experienced in the manufacture and testing of sterile medicines and any of the  
177 specific manufacturing technologies used in the site's manufacturing operations, to ensure  
178 compliance with Good Manufacturing Practice applicable to the manufacture of sterile  
179 medicinal products.

180  
181 4.2 Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. The  
182 maximum number of operators in critical areas should be determined based on QRM  
183 principles, documented in the contamination control strategy, and validated during activities  
184 such as initial qualification and aseptic process simulations, so as not to compromise  
185 sterility assurance. This is particularly important during aseptic processing. Inspections and  
186 controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.

187  
188 4.3 All personnel (including those performing cleaning and maintenance) employed in such  
189 areas should receive regular training, qualification (including sampling of the operators  
190 bioburden, using methods such as contact plates, at key locations e.g. hands arms and chest)  
191 and assessment in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This  
192 training should include reference to hygiene, cleanroom practices, contamination control,  
193 aseptic techniques, and potential safety implications to the patient of a loss of product  
194 sterility and in the basic elements of microbiology.

195  
196 4.4 The personnel working in a grade A/B cleanroom should be trained for aseptic gowning  
197 and aseptic practices. Compliance with aseptic gowning procedures should be assessed and  
198 confirmed and this should be periodically reassessed at least annually and should involve  
199 both visual and microbiological assessment (using additional locations such as arms and  
200 chest). Only trained personnel who have passed the gowning assessment and have  
201 participated in a successful aseptic process simulation (APS) test, during which they  
202 performed their normal duties, should be authorized to enter any grade A/B area, in which  
203 aseptic operations will be conducted, or are being conducted, whilst unsupervised. The  
204 microbial monitoring of personnel in the grade A/B area should be performed to assess their  
205 aseptic behaviour. This monitoring should take place immediately after completion of a  
206 critical intervention and upon each exit from the cleanroom. It should be noted that there  
207 should also be an ongoing continuous monitoring program for personnel including some  
208 consideration of periodic monitoring under the supervision of the quality unit.

209  
210 4.5 There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into  
211 cleanrooms, based on aspects including ongoing assessment and/or the identification of an  
212 adverse trend from the personnel monitoring program. Once disqualified, retraining and  
213 requalification is required before permitting the operator to have any further involvement in  
214 aseptic practices. This should include consideration of participation in a successful Aseptic  
215 Process Simulation (APS).

216  
217 4.6 Manufacturers should establish written procedures outlining the process by which  
218 outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors)  
219 need to be brought into grade A/B areas. Access by these persons should only be given in  
220 exceptional circumstances, evaluated and recorded in accordance with the PQS.

221  
222 4.7 High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in

223 the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any specific health  
224 conditions or ailments which may cause the shedding of abnormal numbers or types of  
225 contaminants and therefore preclude clean room access; periodic health checks for such  
226 conditions should be performed. Actions to be taken with regard to personnel who  
227 could be introducing an undue microbiological hazard should be described in  
228 procedures decided by a designated competent person.  
229

230 4.8 Staff who have been engaged in the processing of human or animal tissue materials or of  
231 cultures of micro-organisms, other than those used in the current manufacturing process, or  
232 any activities that may have a negative impact to quality, e.g. microbial contamination,  
233 should not enter sterile product areas unless rigorous, clearly defined and effective entry  
234 procedures have been followed.  
235

236 4.9 Wristwatches, make-up and jewellery and other personal items such as mobile phones  
237 should not be allowed in clean areas.  
238

239 4.10 Changing and hand washing should follow a written procedure designed to minimize  
240 contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.  
241 Garments should be visually checked for cleanliness and integrity prior to entry to the clean  
242 room. For sterilized garments, particular attention should be taken to ensure that garments  
243 and eye coverings have been sterilized and that their packaging is integral before use. Re-  
244 usable garments should be replaced based at a set frequency determined by qualification or if  
245 damage is identified.  
246

247 4.11 The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of  
248 the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from  
249 contamination.  
250

251 4.12 The description of clothing required for each grade is given below:  
252

253 a) Grade D: Hair, beards and moustaches should be covered. A general protective suit  
254 and appropriately disinfected shoes or overshoes should be worn. Appropriate  
255 measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean  
256 area.  
257

258 b) Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or two-piece  
259 trouser suit gathered at the wrists and with high neck and appropriately disinfected or  
260 sterilized shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no  
261 fibres or particulate matter.  
262

263 c) Grade A/B: Sterile headgear should totally enclose hair and facial hair; it should be  
264 tucked into the neck of the sterile suit; a sterile face mask and sterile eye coverings  
265 should be worn to cover all facial skin and prevent the shedding of droplets and  
266 particles. Appropriate sterilized, non-powdered rubber or plastic gloves and  
267 sterilized footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the  
268 footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed  
269 virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.  
270 Garments should be packed and folded in such a way as to allow operators to change  
271 into the garments with contact to the outer surfaces of the garment reduced to a  
272 minimum.

273  
274 Note: This is minimum guidance and higher standards of clothing may be required  
275 dependent on the processes performed in the specific area.

276 4.13 Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and  
277 C rooms. It is recommended that facility suits, including dedicated socks be worn before  
278 entry to change rooms for grade C and B. Where clothing is reused this should be  
279 considered as part of the qualification.

280  
281 4.14 For every worker in a grade A/B area, clean sterilized protective garments (including  
282 eye coverings and masks) of an appropriate size should be provided at each work session.  
283 Gloves should be regularly disinfected during operations. Garments and gloves should be  
284 changed at least for every working session.

285  
286 4.15 Clean area clothing should be cleaned, handled and worn in such a way that it does  
287 not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should  
288 follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable.  
289 Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding  
290 of particles. After washing and before sterilization, garments should be checked for  
291 integrity.

292  
293 4.16 Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be  
294 kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical to  
295 avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity.  
296 Operators performing aseptic operations should adhere to strict aseptic technique at all  
297 times. To prevent changes in air currents that introduce lower quality air, movement  
298 adjacent to the critical area should be restricted and the obstruction of the path of the  
299 unidirectional airflow must be avoided. The ambient temperature and humidity should be  
300 set to prevent shedding due to operators becoming too cold (leading to excessive movement)  
301 or too hot.

## 302 **5 Premises**

303  
304  
305 5.1 The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas, entry to  
306 which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials.  
307 Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with  
308 air which has passed through filters of an appropriate efficiency.

309  
310 5.2 The various operations of component preparation, product preparation and filling should  
311 be carried out with appropriate technical and operational separation measures within  
312 the clean area.

313  
314 5.3 For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades of clean room can be  
315 distinguished.

316  
317  
318 Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open  
319 ampoules and vials, making aseptic connections. Normally, such conditions are  
320 provided by a localised air flow protection, such as laminar air flow work stations or  
321 isolators. Unidirectional air flow systems should provide a homogeneous air speed in a  
322 range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value), the point at which the air speed

323 measurement is taken should be clearly justified in the protocol. During initial  
324 qualification and requalification air speeds may be measured either close to the  
325 terminal air filter face or at the working height, Where ever the measurement is taken  
326 it is important to note that the key objective is to ensure that air visualization studies  
327 should correlate with the airspeed measurement to demonstrate air movement that  
328 supports protection of the product and open components with unidirectional air at the  
329 working height, where high risk operations and product and components are exposed.  
330 The maintenance of unidirectional airflow should be demonstrated and validated  
331 across the whole of the grade A area. Entry into the grade A area by operators should  
332 be minimized by facility, process and procedural design.  
333

334 Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for  
335 the grade A zone. In general, only grade C cleanrooms should interface with the grade  
336 B aseptic processing area.

337 Lower grades can be considered where isolator technology is used (refer to clause  
338 5.19-5.20).  
339

340 Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of  
341 sterile products.  
342

343 5.4 In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in  
344 order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to  
345 permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants, where used.  
346

347 5.5 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable  
348 recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors  
349 should be designed to avoid uncleanable recesses.  
350

351 5.6 Materials liable to generate fibres should not be permitted in clean areas  
352

353 5.7 False ceilings should be designed and sealed to prevent contamination from the space  
354 above them.  
355

356 5.8 Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas. In other areas air breaks  
357 should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade  
358 rooms should be fitted with traps or water seals to prevent back flow and should be regularly  
359 cleaned and disinfected.  
360

361 5.9 Airlocks should be designed and used to provide physical separation and to minimize  
362 microbial and particulate contamination of the different areas, and should be present for  
363 material and personnel moving from different grades, typically airlocks used for personnel  
364 movement are separate to those used for material movement. They should be flushed  
365 effectively with filtered air. The final stage of the airlock should, in the at-rest state, be the  
366 same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering  
367 and leaving clean areas is generally desirable.  
368

369 a) Personnel airlocks. A cascade concept should be followed for personnel (e.g. from  
370 grade D to grade C to grade B). In general hand washing facilities should be  
371 provided only in the first stage of the changing rooms.  
372



- 373 b) Material airlocks (used for materials and equipment).  
374  
375 i. Pass through hatches without active filtered air supply should be avoided. If  
376 necessary, provisions and procedures should be in place to avoid any risk of  
377 contamination (e.g. by the incoming material or by entering air).  
378  
379 ii. For airlocks leading to grade A and B areas, only materials and equipment that  
380 have been included as part of the qualification list should be allowed to be  
381 transferred into the grade A/B area via the air lock or pass through; the  
382 continuity of grade A should be maintained in the aseptic core when the  
383 materials have to be transferred from grade B to grade A areas, consideration  
384 should be given to listing these items on an authorized list. Any unapproved  
385 items that require transfer should be an exception. Appropriate risk evaluation  
386 and mitigation strategies should be applied and recorded as per the  
387 manufacturer's contamination control strategy and should include a specific  
388 sanitisation and monitoring regime approved by quality assurance.  
389  
390 iii. The movement of material from clean not classified (CNC) to grade C should  
391 be based on QRM principles, with cleaning and disinfection commensurate  
392 with the risk.  
393

394 5.10 Both airlock doors should not be opened simultaneously. The opening of more than  
395 one door at a time should be prevented, for airlocks leading to grade A and B an interlocking  
396 system should usually be used; for airlocks leading to grade C and D at least a visual and/or  
397 audible warning system should be operated. Where required to maintain zone segregation, a  
398 time delay between the closing and opening of interlocked doors should be established.  
399

400 5.11 A HEPA or ULPA filtered air supply should maintain a positive pressure and an  
401 air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and  
402 should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure  
403 differential of 10 - 15 Pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the  
404 protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a  
405 product and cleaned components which contact the product are exposed. The  
406 recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be  
407 modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly  
408 toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of  
409 facilities, e.g. the clean rooms and HVAC, and the treatment of air leaving a clean area  
410 may be necessary for some operations.  
411

412 5.12 It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk,  
413 e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle-  
414 generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.

415 Air flow patterns should be visualised in grade A/B areas to evaluate if airflow is  
416 unidirectional. Where unidirectional air flow is not demonstrated, corrective actions, such as  
417 design improvements, should be implemented. In the other areas, the need to demonstrate  
418 the air flow patterns should be based on a risk assessment. Air flow pattern studies should be  
419 performed under dynamic conditions. Video recordings of the airflow patterns are  
420 recommended. The outcome of the air visualisation studies should be considered when  
421 establishing the facility's environmental monitoring program.  
422

423 5.13 A warning system should be provided to indicate failure in the air supply and reduction  
424 of pressure differentials below set limits. Indicators of pressure differences should be fitted  
425 between areas, based on QRM principles. These pressure differences should be recorded  
426 regularly or otherwise documented.

427  
428 5.14 Consideration should be given to designing facilities that permit observation of  
429 activities from outside the clean areas, e.g. through the provision of windows or remote  
430 camera access with a complete view of the area and processes to allow observation and  
431 supervision without entry.

### 432 433 **Barrier Technologies** 434

435 5.15 Isolator or Restricted Access Barrier System (RABS) technologies, and the associated  
436 processes, should be designed so as to provide maximum protection of the grade A  
437 environment. The transfer of materials into and out of the RABS or isolator is one of the  
438 greatest potential sources of contamination and therefore the entry of additional materials  
439 following sterilisation should be minimized. Any activities that potentially compromise the  
440 sterility assurance of the critical zone should be assessed and controls applied if they cannot  
441 be eliminated.

442  
443 5.16 The design of the RABS or isolator shall take into account all critical factors associated  
444 with these technologies, including the quality of the air inside and the surrounding area, the  
445 materials and component transfer, the decontamination, disinfection or sterilization processes  
446 and the risk factors associated with the manufacturing operations and materials, and the  
447 operations conducted within the critical zone.

448  
449 5.17 The critical zone of the RABS or isolator used for aseptic processes should meet grade  
450 A with unidirectional air flow. Under certain circumstances turbulent airflow may be justified  
451 in a closed isolator when proven to have no negative impact on the product. The design of the  
452 RABS and open isolators should ensure a positive airflow from the critical zones to the  
453 surrounding areas; negative pressure isolators should only be used when containment of the  
454 product is considered essential.

455  
456 5.18 For RABS, the background environment should meet grade B. For open RABS, or  
457 where doors may be very rarely opened during processing, and studies should be performed  
458 to demonstrate the absence of air ingress.

459  
460 5.19 For open, positive pressure isolators or closed isolators with decontamination by a  
461 sporicidal agent, the surrounding area should correspond to a minimum of grade D. The  
462 disinfection regime should be included as a key consideration when performing the risk  
463 assessment to design the contamination control strategy for an isolator.

464  
465 5.20 For isolators, the required background environment can vary depending on the design of  
466 the isolator, its application and the methods used to achieve bio-decontamination.

467 The decision as to the supporting background environment should be documented in a risk  
468 assessment where additional risks are identified, such as for negative pressure isolators.  
469 Where items are introduced to the isolator after disinfection then a higher grade of  
470 background should be considered.

471

472 5.21 Glove systems, as well as other parts of an isolator, are constructed of various materials  
 473 that can be prone to puncture and leakage. The materials used shall be demonstrated to have  
 474 good mechanical and chemical resistance. Integrity testing of the barrier systems and leak  
 475 testing of the isolator and the glove system should be performed using visual, mechanical and  
 476 physical methods. They should be performed at defined periods, at a minimum of the  
 477 beginning and end of each batch, and following any intervention that may affect the integrity  
 478 of the unit.

479  
 480 5.22 Decontamination processes of an isolator or RABS should be validated and controlled in  
 481 accordance with defined parameters. Evidence should also be available to demonstrate that  
 482 the agent does not affect any process performed in the isolator or RABS, such as having an  
 483 adverse impact on product or sterility testing.

484  
 485 **Clean room and clean air device qualification**  
 486

487 5.23 Clean rooms and clean air devices (clean areas) for the manufacture of products  
 488 should be qualified according to the required characteristics of the environment. Each  
 489 manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the  
 490 operational state in order to minimize the risks of particulate or microbial contamination  
 491 of the product or materials being handled.

492  
 493 Note: Classification is a method of assessing the level of air cleanliness against a  
 494 specification for a cleanroom or clean area device by measuring the airborne particle  
 495 concentration. The classification is part of the qualification of a clean area.

496  
 497 5.24 Clean rooms and clean air devices should be qualified in accordance with Annex 15 of  
 498 EU GMP. Reference for the classification of the clean rooms and clean air devices can be  
 499 found in the ISO 14644 series of standards.

500  
 501 5.25 For classification, the airborne particles equal to or greater than 0.5 µm should be  
 502 measured. This measurement should be performed both at rest and in operation. The  
 503 maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in table 1.  
 504

505 Table 1: **Maximum permitted airborne particle concentration during classification**

Grade	Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 µm		
	At rest equal to or greater than 0.5 µm per m <sup>3</sup>	In operation equal to or greater than 0.5 µm per m <sup>3</sup>	ISO classification in operation/at rest
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	8

506

507 (a) For grade D, no “in operation” limits are defined; the company should establish in  
508 operation limits based on a risk assessment and on historical data, where applicable.  
509

510 5.26 For initial classification the minimum number of sampling locations can be found in ISO  
511 14644 Part 1. However, a higher number of samples and sample volume is typically required  
512 for the aseptic processing room and the immediately adjacent environment (grade A/B) to  
513 include consideration of all critical processing locations such as point of fill stopper bowls.  
514 With the exception of the aseptic processing room, the sampling locations should be  
515 distributed evenly throughout the area of the clean room. For later stages of qualification and  
516 classification, such as performance qualification, locations should be based on a documented  
517 risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area  
518

- 519 a) The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite  
520 of clean rooms.  
521
- 522 b) The definition of “at rest” is the room complete with all HVAC systems, utilities  
523 functioning and with manufacturing equipment installed as specified but without  
524 personnel in the facility and the manufacturing equipment is static.  
525
- 526 c) The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the  
527 defined operating mode with the specified number of personnel working.  
528
- 529 d) “In operation” classification, qualification and requalification may be performed  
530 during normal operations, simulated operations or during aseptic process simulations  
531 (where worst case simulation is required).  
532
- 533 e) The particle limits given in Table 1 above for the “at rest” state should be achieved  
534 after a “clean up” period on completion of operations. The "clean up" period should  
535 be determined during the initial classification of the rooms.  
536
- 537 f) In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to  
538 reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state.  
539

540 5.27 The microbial load of the clean rooms should be determined as part of the clean room  
541 qualification. The recommended maximum limits for microbial contamination during  
542 qualification for each grade are given in table 2.  
543

544 Table 2: **Recommended limits for microbial contamination in operation**

<b>Grade</b>	air sample cfu/m <sup>3</sup>	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup>	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A <sup>(b)</sup>	1	1	1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

545  
546 (a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are  
547 exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used, no

548 recalculation is necessary. Settle plates should be exposed for the duration of critical  
549 operations and changed as required after 4 hours.

550 (b) It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered;  
551 any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

552 Note: For qualification of personnel, the limits given for contact plates and glove  
553 prints in table 6 should be applied.

554  
555 5.28 Clean room qualification (including classification) should be clearly differentiated from  
556 operational process environmental monitoring.

557  
558 5.29 Clean rooms should be requalified periodically and after changes to equipment, facility  
559 or processes based on the principles of QRM. For grade A and B zones, the maximum time  
560 interval for requalification is 6 months. For grades C and D, the maximum time interval for  
561 requalification is 12 months.

562  
563 5.30 Other characteristics, such as temperature and relative humidity, depend on the product  
564 and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the  
565 defined cleanliness standard.

## 566 **Disinfection**

567  
568  
569 5.31 The disinfection of clean areas is particularly important. They should be cleaned and  
570 disinfected thoroughly in accordance with a written programme (for disinfection to be  
571 effective, cleaning to remove surface contamination must be performed first)., More than one  
572 type of disinfecting agent should be employed, and should include the periodic use of a  
573 sporicidal agent. Disinfectants should be shown to be effective for the duration of their in use  
574 shelf-life taking into consideration appropriate contact time and the manner in and surfaces  
575 on which they are utilized. Monitoring should be undertaken regularly in order to show the  
576 effectiveness of the disinfection program and to detect the development of resistant and/or  
577 spore forming strains. Cleaning programs should be effective in the removal of disinfectant  
578 residues.

579  
580 5.32 Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination;  
581 dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for  
582 defined periods. Disinfectants and detergents used in grade A and B areas should be sterile  
583 prior to use.

584  
585 5.33 Disinfectants should be shown to be effective when used on the specific facilities,  
586 equipment and processes that they are used in.

587  
588 5.34 Fumigation or vapour disinfection of clean areas such as Vapour Hydrogen Peroxide  
589 (VHP) may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

## 590 **6 Equipment**

591  
592  
593 6.1 A written, detailed description of the equipment design should be produced (including  
594 diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the product and other critical  
595 gas and fluid pathways and controls in place.

596

597 6.2 Equipment monitoring requirements should be determined during qualification. Process  
598 alarm events should be reviewed and approved and evaluated for trends.

599  
600 6.3 As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so  
601 that operations, maintenance, and repairs can be carried out outside the clean area, if  
602 maintenance has to be performed in the clean area then precautions such as additional  
603 disinfection and additional environmental monitoring should be considered. If sterilization is  
604 required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.

605  
606 6.4 When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area  
607 should be cleaned, disinfected and/or sterilized where appropriate, before processing  
608 recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been  
609 maintained during the work.

610  
611 6.5 The cleaning process should be validated so that it can be demonstrated that it:

612  
613 a) Can remove any residues that would otherwise create a barrier between the  
614 sterilizing agent and the equipment surfaces.

615  
616 b) Prevents chemical and particulate contamination of the product during the process  
617 and prior to disinfection.

618  
619 6.6 All critical surfaces that come into direct contact with sterile materials should be sterile.

620  
621 6.7 All equipment such as sterilizers, air handling and filtration systems, water  
622 treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to qualification,  
623 monitoring and planned maintenance; their return to use should be approved.

624  
625 6.8 A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and  
626 a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilized (e.g.  
627 in a sterilizing tunnel).

628  
629 6.9 Particle counters should be qualified (including sampling tubing). Portable particle  
630 counters with a short length of sample tubing should be used for qualification purposes.  
631 Isokinetic sample heads shall be used in unidirectional airflow systems.

632  
633 6.10 Where unplanned maintenance of equipment critical to the sterility of the product is to  
634 be carried out, an assessment of the potential impact to the sterility of the product should be  
635 performed and recorded.

## 636 637 7 Utilities

638  
639 7.1 The nature and amount of controls associated with utilities should be commensurate with  
640 the risk associated with the utility determined via risk assessment.

641  
642 7.2 In general higher risk utilities are those that:

643  
644 a) Directly contact product e.g. compressed gases.

645  
646 b) Contact materials that ultimately will become part of the product.

- 647  
648 c) Control contamination of surfaces that contact the product.  
649  
650 d) Or otherwise directly impact the product.  
651

652 7.3 Utilities should be installed, operated and maintained in a manner to ensure the utility  
653 functions as expected.  
654

655 7.4 Results for critical parameters of the high risk utility should be subject to regular trend  
656 analysis to ensure that system capabilities remain appropriate.  
657

658 7.5 Current drawings should be available that identify critical system attributes such as:  
659 pipeline flow, pipeline slopes, pipeline diameter and length, tanks, valves, filters, drains and  
660 sampling points.  
661

662 7.6 Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create  
663 recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.  
664

#### 665 **Water systems** 666

667 7.7 Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and  
668 maintained to minimize the risk of microbial contamination and proliferation so as to ensure a  
669 reliable source of water of an appropriate quality. Water produced should comply with the  
670 current monograph of the relevant Pharmacopeia.  
671

672 7.8 Water for injections (WFI) should be produced from purified water, stored and distributed  
673 in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a  
674 temperature above 70°C. Where the WFI is produced by methods other than distillation  
675 further techniques post Reverse osmosis (RO) membrane should be considered such as  
676 nanofiltration, and ultra-filtration.  
677

678 7.9 Water systems should be validated to maintain the appropriate levels of physical,  
679 chemical and microbial control, taking seasonal variation into account.  
680

681 7.10 Water flow should remain turbulent through the pipes to prevent microbial adhesion.  
682

683 7.11 The water system should be configured to prevent the proliferation of microorganisms,  
684 e.g. sloping of piping to provide complete drainage and the avoidance of dead legs. Where  
685 filters are included in the system, special attention should be taken with regards to the  
686 monitoring and maintenance of these filters.  
687

688 7.12 Where WFI storage tanks are equipped with hydrophobic bacteria retentive vent filters  
689 the filters should be sterilized, and the integrity of the filter tested before and after use.  
690

691 7.13 To prevent the formation of biofilms, sterilization or disinfection or regeneration of  
692 water systems should be carried out according to a predetermined schedule and also when  
693 microbial counts exceed action and alert limits. Disinfection of a water system with  
694 chemicals should be followed by a validated rinsing procedure. Water should be analyzed  
695 after disinfection/regeneration; results should be approved before the start of use of the  
696 water system.

697

698 7.14 A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative water  
699 samples are obtained for analysis on a regular basis.

700

701 7.15 Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be  
702 performed with alert limits based on the qualification that will identify an adverse trend in  
703 the performance of the systems. Sampling should include all outlets and user points at a  
704 specified interval. A sample from the worst case sample point, e.g. the end of the  
705 distribution loop return, should be included each time the water is used for manufacturing  
706 and manufacturing processes. A breach of an alert limit should trigger review and follow-up,  
707 which might include investigation and corrective action. Any breach of an action limit  
708 should lead to a root cause investigation and risk assessment.

709

710 7.16 WFI systems should include continuous monitoring systems such as Total Organic  
711 Carbon (TOC) and conductivity.

712

### 713 **Steam used for sterilization**

714

715 7.17 Purified water, with a low level of endotoxin, should be used as the minimum quality  
716 feed water for the pure steam generator.

717

718 7.18 Steam used for sterilization processes should be of suitable quality and should not  
719 contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment. The  
720 quality of steam used for sterilization of porous loads and for Steam-In-Place (SIP) should  
721 be assessed periodically against validated parameters. These parameters should include  
722 consideration of the following examples: non-condensable gases, dryness value (dryness  
723 fraction), superheat and steam condensate quality.

724

### 725 **Compressed gases and vacuum systems**

726

727 7.19 Compressed gases that come in direct contact with the product/container primary  
728 surfaces should be of appropriate chemical, particulate and microbiological purity, free from  
729 oil with the correct dew point specification and, where applicable, comply with appropriate  
730 pharmacopoeial monographs. Compressed gases must be filtered through a sterilizing filter  
731 (with a nominal pore size of a maximum of 0.22µm) at the point of use. Where used for  
732 aseptic manufacturing, confirmation of the integrity of the final sterilization gas filter should  
733 be considered as part of the batch release process.

734

735 7.20 There should be prevention of backflow when any vacuum or pressure system is shut  
736 off.

737

### 738 **Cooling systems**

739

740 7.21 Major items of equipment associated with hydraulic and cooling systems should, where  
741 possible, be located outside the filling room. Where they are located inside the filling room  
742 there should be appropriate controls to contain any spillage and/or cross contamination  
743 associated with the hydraulics of cooling system fluids.

744

745 7.22 Any leaks from the cooling system must be detectable (i.e. an indication system for  
746 leakage). In addition, there must be adequate cooling flow within the system.



747

748 7.23 The cooling circuit should be subject to leak testing both periodically and following any  
749 maintenance.

750

751 7.24 There should be periodic cleaning/disinfection of both the vacuum system and cooling  
752 systems.

753

754 **8 Production and Specific Technologies**

755

756 **Terminally sterilized products**

757

758 8.1 Preparation of components and most products should be done in at least a grade  
759 D environment in order to give a low risk of microbial, pyrogen and particulate  
760 contamination, so that the product is suitable for filtration and sterilization. Where the  
761 product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the  
762 product actively supports microbial growth and/or must be held for a long periods before  
763 sterilisation and/or is not processed mainly in closed vessels), then preparation should be  
764 carried out in a grade C environment.

765

766 8.2 Filling of products for terminal sterilization should be carried out in at least a grade  
767 C environment.

768

769 8.3 Where the product is at an unusual risk of contamination from the environment because, for  
770 example, the filling operation is slow, the containers are wide necked or are necessarily  
771 exposed for more than a few seconds before closing, or the product is held for extended periods  
772 prior to terminal sterilization, then the product should be filled in a grade A zone with at least a  
773 grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and  
774 emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal  
775 sterilization.

776

777 8.4 Processing of the bulk solution should include a filtration step to reduce bioburden levels  
778 and particulates prior to filling into the final product containers.

779

780 8.5 Examples of operations to be carried out in the various grades are given in table 3.

781

782 **Table 3: Examples of operations and grades they should be performed in for**  
783 **terminally sterilized products**

A	Filling of products, when unusually at risk.
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products.
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling.

784

785 **Aseptic preparation**

786

787 8.6 Aseptic processing is the handling of sterile product, containers and/or devices in a  
788 controlled environment, in which the air supply, materials and personnel are regulated to  
789 prevent microbial contamination. Additional requirements apply to Restricted Access Barrier  
790 Systems (RABS) and isolators (refer clauses 5.15-5.22).

791

792 8.7 The aseptic process should be clearly defined. The risks associated with the aseptic  
793 process, and any associated requirements, should be identified, assessed and appropriately  
794 controlled. The site's contamination control strategy should clearly define the acceptance  
795 criteria for these controls, requirements for monitoring and the review of their effectiveness.  
796 Methods and procedures to control these risks should be described and implemented.  
797 Residual risks should be justified.

798

799 8.8 Precautions to minimise microbiological, pyrogen and particulate contamination

800 should be taken, as per the site's contamination control strategy, during the preparation of  
 801 the aseptic environment, during all processing stages, including the stages before and after  
 802 filter sterilization, and until the product is sealed in its final container. Materials liable to  
 803 generate fibres should not be permitted in clean areas.

804  
 805 8.9 Where possible, the use of equipment such as RABS, isolators or closed systems, should  
 806 be considered in order to reduce the need for interventions into the grade A environment and  
 807 minimize the risk of contamination. Automation of processes should also be considered to  
 808 remove the risk of contamination by interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer  
 809 loading, SIP).

810  
 811 8.10 Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in  
 812 the table 4.

813  
 814 **Table 4: Examples of operations and which grades they should be performed in**  
 815

A	Critical processing zone. Aseptic assembly of filling equipment. Aseptic connections (should be sterilized by steam-in-place whenever feasible). Aseptic compounding and mixing. Replenishment of sterile product, containers and closures. Removal and cooling of items from heat sterilizers. Staging and conveying of sterile primary packaging components. Aseptic filling, sealing, transfer of open or partially stoppered vials, including interventions. Loading and unloading of a lyophilizer
B	Direct support zone for the critical processing (grade A) zone. Transport and preparation of packaged equipment, components and ancillary items for introduction into the grade A zone. Removal of sealed product from the grade A zone.
C	Preparation of solutions to be filtered.
D	Cleaning of equipment. Handling of components, equipment and accessories after washing. Assembly of cleaned equipment to be sterilized.

816  
 817 Note: If Isolators are used then a risk assessment should determine the necessary  
 818 background environment grade; at least a minimum of grade D should be used. Refer  
 819 clauses 5.19-5.20.

820  
 821 8.11 Where the product is not subsequently sterile filtered, the preparation of equipment,  
 822 components and ancillary items and products should be done in a grade A environment with  
 823 a grade B background.

824  
 825 8.12 Preparation and filling of sterile products such as ointments, creams, suspensions and  
 826 emulsions should be performed in a grade A environment, with a grade B background, when  
 827 the product and components are exposed and the product is not subsequently filtered or  
 828 sterilized.

829

830 8.13 Unless subsequently sterilized by steam-in-place or conducted with validated intrinsic  
831 sterile connection devices, aseptic connections should be performed in a grade A  
832 environment with a grade B background (or in an isolator with a suitable background), in a  
833 way that minimizes the potential contamination from the immediate environment, e.g. from  
834 operators or boundaries with lower grades. Aseptic connections, including those performed to  
835 replace equipment, should be appropriately assessed and their effectiveness verified as  
836 acceptable by process simulation tests. (For requirements regarding intrinsic sterile  
837 connection devices (refer clause 8.115).

838  
839 8.14 The transfer of partially closed containers to a lyophilizer, should be done under  
840 grade A conditions (e.g. HEPA filtered positive pressure) at all times and, where possible,  
841 without operator intervention. Portable transfer systems (e.g. transfer carts, portable Laminar  
842 Flow Work Stations, etc.) should ensure that the integrity of transfer system is maintained  
843 and the process of transfer should minimize the risk of contamination.

844  
845 8.15 Aseptic manipulations (including non-intrinsic aseptic connections) should be  
846 minimized using engineering solutions such as the use of preassembled and sterilized  
847 equipment. Whenever feasible, product contact piping and equipment should be pre-  
848 assembled, then cleaned and sterilized in place. The final sterile filtration should be carried  
849 out as close as possible to the filling point and downstream of aseptic connections wherever  
850 possible

851  
852 8.16 The duration for each aspect of the aseptic manufacturing process should be limited to a  
853 defined and validated maximum, including:

- 854
- 855 a) Time between equipment, component, and container cleaning, drying and  
856 sterilization.
  - 857
  - 858 b) Holding time for sterilized equipment, components, and containers prior to and  
859 during filling/assembly.
  - 860
  - 861 c) The time between the start of the preparation of a solution and its sterilization or  
862 filtration through a micro-organism-retaining filter. There should be a set maximum  
863 permissible time for each product that takes into account its composition and the  
864 prescribed method of storage.
  - 865
  - 866 d) Aseptic assembly.
  - 867
  - 868 e) Holding sterile product prior to filling.
  - 869
  - 870 f) Filling.
  - 871
  - 872 g) Maximum exposure time of sterilized containers and closures in the critical  
873 processing zone (including filling) prior to closure.
  - 874

### 875 **Finishing of sterile products**

876  
877 8.17 Partially stoppered vials or prefilled syringes should be maintained under grade A  
878 conditions (e.g. use of isolator technology, grade A with B background, with physical  
879 segregation from operators) or grade A LAF carts (with suitable grade B background

880 environment and physical segregation from operators) at all times until the stopper is fully  
881 inserted.

882

883 8.18 Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed  
884 by fusion, e.g. Form-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) & Large Volume  
885 Parenteral (LVP) bags, glass or plastic ampoules, should be subject to 100% integrity  
886 testing. Samples of other containers should be checked for integrity utilising validated  
887 methods and in accordance with QRM, the frequency of testing should be based on the  
888 knowledge and experience of the container and closure systems being used. A statistically  
889 valid sampling plan should be utilized. It should be noted that visual inspection alone is  
890 not considered as an acceptable integrity test method.

891

892 8.19 Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of vacuum after an  
893 appropriate, pre-determined period and during shelf life.

894

895 8.20 The container closure integrity validation should take into consideration any  
896 transportation or shipping requirements.

897

898 8.21 As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-  
899 viable particulates, the equipment should be located at a physically separate station  
900 equipped with adequate air extraction.

901

902 8.22 Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilized caps or as a  
903 clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials  
904 should be protected by grade A conditions up to the point of leaving the aseptic  
905 processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a grade A air supply  
906 until the cap has been crimped. Where capping is a manual process it must be performed in  
907 grade A conditions with a grade B background.

908

909 8.23 In the case where capping is conducted as a clean process with grade A air supply  
910 protection, vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping.  
911 Appropriately validated, automated methods for stopper height detection should be in place.  
912 Microbial ingress studies (or alternative methods) should be utilized to determine the  
913 acceptable stopper height displacement.

914

915 8.24 Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology  
916 should be used to prevent direct contact with the vials and to minimize microbial  
917 contamination.

918

919 8.25 RABS and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and  
920 minimising direct human interventions into the capping operation.

921

922 8.26 All filled containers of parenteral products should be inspected individually for  
923 extraneous contamination or other defects. QRM principles should be used for  
924 determination of defect classification and criticality. Factors to consider include, but are not  
925 limited, to the potential impact to the patient of the defect and the route of administration.  
926 Different defect types should be categorized and batch performance analyzed. Batches with  
927 unusual levels of defects, when compared to routine defect levels for the process, should  
928 lead to investigation and consideration of partial or the whole rejection of the batch  
929 concerned. A defect library should be generated and maintained which captures all known

930 defects. The defect library can be used as a training tool for production and quality  
931 assurance personnel. Critical defects should not be identified during any subsequent  
932 sampling of acceptable containers as it indicates a failure of the original inspection process.  
933

934 8.27 When inspection is done manually, it should be done under suitable and controlled  
935 conditions of illumination and background. Inspection rates should be appropriately  
936 validated. Operators performing the inspection should undergo robust visual inspection  
937 qualification (whilst wearing corrective lenses, if these are normally worn) at least annually.  
938 The qualification should be undertaken using appropriate sample sets and taking into  
939 consideration worst case scenarios (e.g. inspection time, line speed (where the product is  
940 transferred to the operator by a conveyor system), component size or fatigue at the end of  
941 shift) and should include consideration of eyesight checks. Operator distractions should be  
942 removed and frequent breaks of appropriate duration from inspection should be taken.  
943

944 8.28 Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to  
945 detect known defects with sensitivity equal to or better than manual inspection methods and  
946 the performance of the equipment checked prior to start up and at regular intervals.  
947

948 8.29 Results of the inspection should be recorded and defect types and levels trended. Reject  
949 rates for the various defect types should also be trended. Investigations should be performed  
950 as appropriate to address adverse trends or discovery of new defect types. Impact to product  
951 on the market should be assessed as part of this investigation.  
952

## 953 **Sterilization**

954

955 8.30 Where possible, finished product should be terminally sterilized using a validated and  
956 controlled sterilization process as this provides a greater assurance of sterility than a  
957 validated and controlled sterilizing filtration process and/or aseptic processing. Where it is  
958 not possible for a product to undergo a sterilisation, consideration should be given to using  
959 terminal bioburden reduction steps, such as heat treatments (pasteurization), combined with  
960 aseptic processing to give improved sterility assurance.  
961

962 8.31 The selection, design and location of the equipment and cycle/programme used for  
963 sterilization should be decided using QRM principles. Critical parameters should be defined,  
964 controlled, monitored and recorded.  
965

966 8.32 There should be mechanisms in place to detect a cycle that does not conform to the  
967 validated parameters. Any failed or atypical sterilization cycles must be formally  
968 investigated.  
969

970 8.33 All sterilization processes should be validated. Particular attention should be given  
971 when the adopted sterilization method is not described in the current edition of the  
972 Pharmacopoeia, or when it is used for a product which is not a simple aqueous  
973 solution. Where possible, heat sterilization is the method of choice. Regardless, the  
974 sterilization process must be in accordance with the registered marketing and  
975 manufacturing specifications.  
976

977 8.34 Before any sterilization process is adopted, its suitability for the product and equipment  
978 and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of  
979 load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological

980 indicators where appropriate.  
981  
982 8.35 The validity of the process should be verified at scheduled intervals, with a minimum  
983 of at least annually. Revalidation of the sterilization process should be conducted whenever  
984 significant modifications have been made to the product, product packaging, sterilization  
985 load configuration, sterilizing equipment or sterilization process parameters.  
986  
987 8.36 For effective sterilization, the whole of the material and equipment must be  
988 subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is  
989 achieved.  
990  
991 8.37 Routine operating parameters should be established and adhered to for all  
992 sterilization processes, e.g. physical parameters and loading patterns, etc.  
993  
994 8.38 Suitable biological indicators (BIs) placed at appropriate locations may be  
995 considered as an additional method for monitoring the sterilization. BIs should be stored  
996 and used according to the manufacturer's instructions. Prior to use of a new batch/lot of BIs,  
997 the quality of the batch/lot should be verified by confirming the viable spore count and  
998 identity. Where BIs are used to validate and/or monitor a sterilization process (e.g. for  
999 Ethylene Oxide), positive controls should be tested for each sterilization cycle, with strict  
1000 precautions in place to avoid transferring microbial contamination from BIs, including  
1001 preventing positive control BIs from contaminating BIs exposed to the sterilization cycle. If  
1002 biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring  
1003 microbial contamination to the manufacturing or other testing processes.  
1004  
1005 8.39 There should be a clear means of differentiating products, equipment and components,  
1006 which have not been sterilized from those which have. Each basket, tray or other carrier of  
1007 products, items of equipment or components should be clearly labelled with the material  
1008 name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilized. Indicators  
1009 such as autoclave tape, or irradiation indicators may be used, where appropriate, to indicate  
1010 whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilization process. However,  
1011 these indicators show only that the sterilization process has occurred; they do not necessarily  
1012 indicate product sterility or achievement of the required sterility assurance level.  
1013  
1014 8.40 Sterilization records should be available for each sterilization run. They should be  
1015 reviewed and approved as part of the batch release procedure.  
1016  
1017 8.41 Where possible, materials, equipment and components should be sterilized by validated  
1018 methods appropriate to the specific material. Suitable protection after sterilization should be  
1019 provided to prevent recontamination. If items sterilized "in house" are not used immediately  
1020 after sterilization, these should be stored, using appropriately sealed packaging, in at least a  
1021 grade B environment, a maximum hold period should also be established. Components that  
1022 have been packaged with multiple sterile packaging layers need not be stored in grade B  
1023 (where justified) if the integrity and configuration (e.g. multiple sterile coverings that can be  
1024 removed at each transfer from lower to higher grade) of the sterile pack allows the items to be  
1025 readily disinfected during transfer into the grade A zone. Where protection is achieved by  
1026 containment in sealed packaging this process should be undertaken prior to sterilisation.  
1027  
1028 8.42 Transfer of materials, equipment, and components into an aseptic processing area should  
1029 be via a unidirectional process (e.g. through a double-door autoclave, a depyrogenation oven,

1030 effective transfer disinfection, or, for gaseous or liquid materials, a bacteria-retentive filter).

1031

1032 8.43 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilized in sealed  
1033 packaging and then transferred into the grade A/B area, this should be done using  
1034 appropriate, validated methods (for example, airlocks or pass through hatches) with  
1035 accompanying disinfection of the exterior of the sealed packaging. These methods should be  
1036 demonstrated to be effective in not posing an unacceptable risk of contamination of the grade  
1037 A/B area and, likewise, the disinfection procedure should be demonstrated to be effective in  
1038 reducing any contamination on the packaging to acceptable levels for entry of the item into  
1039 the grade A/B area. Packaging may be multi-layered to allow removal of a single layer at  
1040 each interface to a higher grade.

1041

1042 8.44 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilized in sealed  
1043 packaging or containers, the integrity of the sterile protective barrier should be qualified for  
1044 the maximum hold time, and the process should include inspection of each sterile item prior  
1045 to its use to ensure that the sterile protective measures have remained integral.

1046

1047 8.45 For materials, equipment, components and ancillary items that are necessary for aseptic  
1048 processing but cannot be sterilized, an effective and validated disinfection and transfer  
1049 process should be in place. These items once disinfected should be protected to prevent  
1050 recontamination. These items, and others representing potential routes of contamination,  
1051 should be included in the environmental monitoring program.

1052

1053 8.46 When a depyrogenation process is used for any components or product contact  
1054 equipment, validation studies should be performed to demonstrate that the process will result  
1055 in a minimum 3 log reduction in endotoxin. There is no additional requirement to  
1056 demonstrate sterilization in these cases.

1057

## 1058 **Sterilization by heat**

1059

1060 8.47 Moist heat sterilization utilises clean steam, typically at lower temperatures and shorter  
1061 duration than dry heat processes, in order to sterilize a product or article. Moist heat  
1062 sterilization is primarily effected by latent heat of condensation and the quality of steam is  
1063 therefore important to provide consistent results. The reduced level of moisture in dry heat  
1064 sterilization process reduces heat penetration which is primarily effected by conduction. Dry  
1065 heat processes may be utilized to sterilize or control bioburden of thermally stable materials  
1066 and articles. Dry heat sterilization is of particular use in the removal of thermally robust  
1067 contaminants such as pyrogens and is often utilized in the preparation of aseptic filling  
1068 components. Moist heat sterilization processes may be utilized to sterilize or control  
1069 bioburden (for non-sterile applications) of thermally stable materials, articles or products  
1070 and is the preferred method of sterilization, where possible.

1071

1072 8.48 In those cases where parametric release has been authorized, a robust system should be  
1073 applied to the product lifecycle validation and the routine monitoring of the manufacturing  
1074 process. This system should be periodically reviewed.

1075

1076 8.49 Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with  
1077 a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and  
1078 precision. Monitoring and recording systems should be independent of the controlling  
1079 system.



1080  
1081 8.50 The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should  
1082 have been determined during the validation (which should include heat distribution and  
1083 penetration studies), and, where applicable, also checked against a second independent  
1084 temperature probe located at the same position.

1085  
1086 8.51 Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place  
1087 of physical measurements.

1088  
1089 8.52 Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required  
1090 temperature before measurement of the sterilizing time-period is commenced. This time  
1091 must be determined for each type of load to be processed.

1092  
1093 8.53 After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions should be  
1094 taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in  
1095 contact with the product should be sterilized unless it can be shown that any leaking  
1096 container would not be approved for use.

1097  
1098 **Moist heat sterilization**

1099  
1100 8.54 Time, temperature and pressure should be used to monitor the process. Each item  
1101 sterilized should be inspected for damage, seal and packaging material integrity and  
1102 moisture on removal from the autoclave. Seal and packaging integrity should also be  
1103 inspected immediately prior to use. Any items found not to be fit for purpose should be  
1104 removed from the manufacturing area and an investigation performed.

1105  
1106 8.55 System and cycle faults should be registered and recorded by the control and  
1107 monitoring system and appropriate actions taken prior to release of the process.

1108  
1109 8.56 For sterilizers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary  
1110 to record the temperature at this position throughout the sterilization period. For Steam-In-  
1111 Place (SIP) systems, it may also be necessary to record the temperature at condensate drain  
1112 locations throughout the sterilization period.

1113  
1114 8.57 Validation should include a consideration of equilibration time, exposure time,  
1115 correlation of pressure and temperature and maximum temperature range during exposure  
1116 for porous cycles and temperature, time and  $F_0$  for fluid cycles. These critical parameters  
1117 should be subject to defined limits (including appropriate tolerances) and be confirmed as  
1118 part of sterilization validation and routine cycle acceptance criteria. Revalidation should be  
1119 performed annually.

1120  
1121 8.58 There should be frequent leak tests on the system to be sterilized when a vacuum phase  
1122 is part of the cycle or the system is returned, post-sterilization, to a pressure equivalent to or  
1123 lower than the environment surrounding the sterilized system. The frequency of testing  
1124 should be based on the principles of QRM.

1125  
1126 8.59 When the sterilization process includes air purging (e.g. porous autoclave loads,  
1127 lyophilizer chambers) there should be adequate assurance of air removal prior to and during  
1128 sterilization. Loads to be sterilized should be designed to support effective air removal and  
1129 be free draining to prevent the build-up of condensate.

1130  
1131  
1132  
1133  
1134  
1135  
1136  
1137  
1138  
1139  
1140  
1141  
1142  
1143  
1144  
1145  
1146  
1147  
1148  
1149  
1150  
1151  
1152  
1153  
1154  
1155  
1156  
1157  
1158  
1159  
1160  
1161  
1162  
1163  
1164  
1165  
1166  
1167  
1168  
1169  
1170  
1171  
1172  
1173  
1174  
1175  
1176  
1177  
1178  
1179

8.60 The items to be sterilized, other than products in sealed containers, should be dry, wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilization. All load items should be dry upon removal from the sterilizer. Load dryness should be confirmed as a part of sterilization process acceptance.

8.61 Distortion and damage of flexible containers, such as containers produced by Blow-Fill-Seal and Form-Fill-Seal technology that are terminally sterilized, should be prevented by setting correct counter pressure and loading patterns.

8.62 Care should be taken to ensure that materials or equipment are not contaminated after the sterilization exposure phase of the cycle due to the introduction of non-sterile air into the chamber during subsequent phases; typically only sterile filtered air would be introduced into the chamber during these phases.

8.63 Where Sterilization in place (SIP) systems are used, (for example, for fixed pipework, vessels and lyophilizer chambers), the system should be appropriately designed and validated to assure all parts of the system are subjected to the required treatment. The system should be monitored for temperature, pressure and time at appropriate critical locations during routine use, this is to ensure all areas are effectively and reproducibly sterilized; these critical locations should be demonstrated as being representative, and correlated with, the slowest to heat locations during initial and routine validation. Once a system has been sterilized by SIP it should remain integral prior to use, the maximum duration of the hold time should be qualified.

### **Dry heat sterilization**

8.64 The combination of time and temperature to which product, components and equipment are exposed should produce an adequate and reproducible level of lethality and/or pyrogen (endotoxin) inactivation/removal when operated routinely within the established tolerances.

8.65 Dry heat sterilization or depyrogenation tunnels are typically employed to prepare components for aseptic filling operations but may be used for other processes. Tunnels should be configured to ensure that airflow patterns protect the integrity and performance of the sterilizing zone, by maintaining a stable pressure differential and airflow pattern through the tunnel from the higher grade area to the lower grade area. All air supplied to the tunnel should pass through a HEPA filter; periodic tests should be performed to demonstrate filter integrity. Any tunnel parts that come into contact with sterilized components should be appropriately sterilized or disinfected. Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but may not be limited to:

- a) Belt speed or dwell time within sterilising zone.
- b) Temperature – Minimum and maximum temperatures.
- c) Heat penetration of material/article.
- d) Heat distribution/uniformity.
- e) Airflows – correlated with the heat distribution and penetration studies.

1180  
1181 8.66 When using endotoxin spiked containers these need to be carefully managed with a full  
1182 reconciliation performed. Endotoxin quantification and recovery efficiency should also be  
1183 demonstrated.

1184  
1185 8.67 Dry heat ovens are typically employed to sterilize or depyrogenate primary packaging  
1186 components, finished materials or APIs but may be used for other processes. They should be  
1187 maintained at a positive pressure to lower grade areas. All air entering the oven should pass  
1188 through a HEPA filter. Critical process parameters that should be considered in validation  
1189 qualification and/or routine processing should include, but may not be limited to:

- 1190
- 1191 a) Temperature.
  - 1192
  - 1193 b) Exposure period/time.
  - 1194
  - 1195 c) Chamber pressure.
  - 1196
  - 1197 d) Heat penetration of material/article (slow to heat spots and different loads).
  - 1198
  - 1199 e) Heat distribution/uniformity.

1200  
1201  
1202 8.68 For dry heat sterilization of starting materials and intermediates the same principles  
1203 should be applied. Consideration should be given to factors affecting heat penetration such as  
1204 the container type, size and packing matrix.

## 1205 1206 **Sterilization by radiation**

1207  
1208 8.69 Guidance regarding ionising radiation sterilization can be found within Annex 12 of the  
1209 EU GMP.

1210  
1211 8.70 Radiation sterilization is used mainly for the sterilization of heat sensitive materials  
1212 and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-  
1213 sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on  
1214 the product has been confirmed. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable  
1215 method of sterilization.

1216  
1217 8.71 Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the  
1218 packages are considered.

## 1219 1220 **Sterilization with ethylene oxide**

1221  
1222 8.72 This method should only be used when no other method is practicable. During  
1223 process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product  
1224 and that the conditions and time allowed for degassing to reduce any residual ethylene  
1225 oxide (EO) gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or  
1226 material.

1227  
1228 8.73 Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken  
1229 to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried

1230 protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

1231

1232 8.74 Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with  
1233 the humidity and temperature required by the process. The time required for this  
1234 should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilization.

1235

1236 8.75 Each sterilization cycle should be monitored with suitable biological indicators, using  
1237 the appropriate number of test pieces distributed throughout the load unless parametric  
1238 release has been authorized by the National Competent Authority.

1239

1240 8.76 Critical process variables that should be considered as part of sterilization process  
1241 validation and routine monitoring include, but are not limited to: EO gas concentration,  
1242 relative humidity, temperature and EO gas pressure and exposure time.

1243

1244 8.77 After sterilization, the load should be aerated to allow EO gas and/or its reaction  
1245 products to desorb from the packaged product to predetermined levels. Aeration can occur  
1246 within a sterilizer chamber and/or in a separate aeration chamber or aeration room. The  
1247 aeration phase should be validated as part of the overall EO sterilization process validation.

1248

#### 1249 **Filtration of medicinal products which cannot be sterilized in their final container**

1250

1251 8.78 If a liquid product cannot be terminally sterilized by a microbiocidal process, it should  
1252 be sterilized by filtration through a sterile, sterilizing grade filter (with nominal pore size of  
1253 0.22 micron (or less) or with at least equivalent micro-organism retaining properties), and  
1254 subsequently aseptically filled into a previously sterilized container, the selection of the filter  
1255 used should ensure that it is compatible with the product, see 8.119.. Suitable bioburden  
1256 reduction and/or sterilizing grade filters may be used at multiple points during the  
1257 manufacturing process to ensure a low and controlled bioburden of the liquid prior to the  
1258 primary sterilizing grade filter. Due to the potential additional risks of a sterilizing filtration  
1259 process as compared to other sterilization processes, a second filtration through a sterile,  
1260 sterilising grade filter (positioned as per clause 8.15), immediately prior to filling, is  
1261 advisable

1262

1263 8.79 The selection of components for the filtration system (including air, gas and vent filters)  
1264 and their interconnection and arrangement within the filtration system, including pre-filters,  
1265 should be based on the critical quality attributes of the products, documented and justified.  
1266 The filtration system should not generate fibres, unacceptable levels of impurities or  
1267 otherwise alter the quality and efficacy of the product. Similarly, the filter characteristics  
1268 should not be adversely affected by the product to be filtered. Adsorption of product  
1269 components and extraction/leaching of filter components should be evaluated (see Single-  
1270 Use-Systems, Clauses 8.117-8.119).

1271

1272 8.80 The filtration system should be designed to:

1273

1274 a) Allow operation within validated process parameters.

1275

1276 b) Maintain the sterility of the filtrate.

1277

1278 c) Minimise the number of aseptic connections required between the sterilizing filter  
1279 and the final filling of the product.

1280  
1281  
1282  
1283  
1284  
1285  
1286  
1287  
1288  
1289  
1290  
1291  
1292  
1293  
1294  
1295  
1296  
1297  
1298  
1299  
1300  
1301  
1302  
1303  
1304  
1305  
1306  
1307  
1308  
1309  
1310  
1311  
1312  
1313  
1314  
1315  
1316  
1317  
1318  
1319  
1320  
1321  
1322  
1323  
1324  
1325  
1326  
1327  
1328  
1329

- d) Allow cleaning procedures to be conducted as necessary.
- e) Allow sterilization procedures, including SIP, to be conducted as necessary. The sterilization procedures should be validated to ensure achievement of a target sterilization assurance level (SAL) of  $10^{-6}$  or better (e.g.  $10^{-7}$ ).
- f) Permit in-place integrity testing, preferably as a closed system, prior to filtration as necessary. In-place integrity testing methods should be selected to avoid any adverse impact on the quality of the product.

8.81 Liquid-sterilizing filtration should be validated during initial process validation. Validation can be grouped by different strengths or variations of a product, but should be done under worst-case conditions. The rationale for grouping fluids should be justified and documented.

8.82 Wherever possible, the product to be filtered should be used for bacterial retention testing. Where the product to be filtered is not suitable for use in bacterial retention testing, a suitable surrogate product should be justified for use in the test. The challenge organism used in the bacterial retention test should be justified.

8.83 Filtration parameters that should be considered in validation and routine processing should include but are not limited to:

- a) If the system is flushed or integrity tested in-situ with a fluid other than the product, then flushing with the product should be part of the process.
- b) The wetting fluid used for filter integrity testing based on filter manufacturer's recommendation or the fluid to be filtered. For the latter, the appropriate integrity test value specification should be established.
- c) Filtration process conditions including:
  - i. Fluid prefiltration holding time and effect on bioburden.
  - ii. Filter conditioning, with fluid if necessary.
  - iii. Maximum filtration time/total time filter is in contact with fluid.
  - iv. Flow rate.
  - v. Filtration volume.
  - vi. Temperature.
  - vii. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter. Any significant differences from those validated to those observed during routine manufacturing should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record.

1330  
1331 8.84 The integrity of the sterilized filter assembly should be verified by testing before use,  
1332 in case of damage and loss of integrity caused by processing, and should be verified by on  
1333 line testing immediately after use by an appropriate method such as a bubble point,  
1334 diffusive flow, water intrusion or pressure hold test. It is recognised that for small batch  
1335 sizes, this may not be possible; in these cases an alternative approach may be taken as long as  
1336 a formal risk assessment has been performed and compliance is achieved. There should be  
1337 written integrity test methods, including acceptance criteria, and failure investigation  
1338 procedures and justified conditions under which the filter integrity test can be repeated.  
1339 Results of the integrity tests (including failed and repeated tests) should be included in the  
1340 batch record.

1341  
1342 8.85 The integrity of critical sterile gas and air vent filters in the filter assembly should be  
1343 verified by testing after use. The integrity of non-critical air or gas vent filters should be  
1344 confirmed and recorded at appropriate intervals.

1345  
1346 8.86 For gas filtration, the avoidance of unintended moistening or wetting of the filter or filter  
1347 equipment is important. This can be achieved by the use of hydrophobic filters.

1348  
1349 8.87 Where serial filtration (one filtration is followed by a subsequent filtration) is a process  
1350 requirement the filter train is considered to be a sterilizing unit and all sterilizing-grade filters  
1351 within it should satisfactorily pass integrity testing both before use, in case of damage during  
1352 processing, and after use.

1353  
1354 8.88 Where a redundant sterilizing filter is used, the additional filter does not require post-  
1355 integrity testing unless the primary sterilizing filter fails, in which case the redundant filter  
1356 must then satisfactorily pass post-use integrity testing. Bioburden samples should be taken  
1357 prior to the first filter and the sterilizing filter, systems for taking samples should be designed  
1358 so as not to introduce contamination.

1359  
1360 8.89 Liquid sterilizing filters should be discarded after the processing of a single lot. The  
1361 same filter should not be used for more than one working day unless such use has been  
1362 validated.

1363  
1364 **Form-Fill-Seal**

1365  
1366 8.90 Form-Fill-Seal (FFS) units include blow moulding from thermoplastic granulate and  
1367 thermoforming from thermoplastic film typically known as Blow-Fill-Seal (BFS) and  
1368 Vertical-Form-Fill-Seal (VFFS) respectively. VFFS process is an automated filling process,  
1369 typically for terminally sterilized processes, that may utilize a single or dual web system  
1370 which constructs the primary container out of a flat roll of thermoplastic film while  
1371 simultaneously filling the formed bags with product and sealing the filled bags in a  
1372 continuous process. All such containers are considered to be sealed by fusion and, as such,  
1373 fall under the requirement to perform 100% integrity testing.

1374  
1375 8.91 Process parameters relating to seal integrity should be validated and appropriately  
1376 controlled. Critical parameters include, but are not limited to: seal strength, seal uniformity,  
1377 sealing temperatures, pressures, sealing times and dwell time for filling. Seal strength and  
1378 uniformity should be monitored routinely.

1379

1380 8.92 Samples of filled containers should be tested for general performance e.g. ease-of-  
1381 opening, and seal uniformity. Sample size and frequency should be based on the principles of  
1382 QRM.

1383  
1384

### 1385 **Blow-Fill-Seal technology**

1386

1387 8.93 Blow-Fill-Seal (BFS) units are purpose built machines in which, in one continuous  
1388 operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by  
1389 the one automatic machine, see glossary for full definition.

1390

1391 8.94 Risk management principles should be used to justify the machine's design and  
1392 operational controls. These controls should be in alignment with the site's contamination  
1393 control strategy. Aspects to be considered should include (but are not limited to):

1394

1395 a) Determination of the "critical zone" that should be protected from contamination,  
1396 and its control.

1397

1398 b) Environmental control and monitoring, both of the BFS machine and the background  
1399 in which it is placed.

1400

1401 c) Integrity testing of the BFS product pathways.

1402

1403 d) Duration of the batch or filling campaign.

1404

1405 e) Control of polymer starting material.

1406

1407 f) Cleaning-in-place and sterilization-in-place of equipment, and air and product  
1408 pathways.

1409

1410 8.95 Shuttle and Rotary-type equipment used for aseptic production which is fitted with an  
1411 effective grade A air shower should be installed in at least a grade C environment, provided  
1412 that grade A/B clothing is used.

1413

1414 8.96 For Shuttle-type equipment, the environment should comply with the viable and non-  
1415 viable limits at rest and the viable limit only when in operation. The shuttle zone should meet  
1416 grade A viable limits.

1417

1418 8.97 For Rotary-type equipment the environment should comply with the viable and non-  
1419 viable limits "at rest". It is not normally possible to perform environmental monitoring within  
1420 the parison during operation" Monitoring of the background environment should be  
1421 performed in accordance with risk management principles

1422

1423 8.98 The environmental control and monitoring program should take into consideration the  
1424 complex gas flow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs  
1425 of the process.

1426

1427 8.99 In addition, for Shuttle-type designs, the area between parison cutting and mould sealing  
1428 should be covered by a flow of HEPA filtered or sterile air of appropriate quality to provide  
1429 grade A at the critical zone.

1430  
1431 8.100 Blow-Fill-Seal equipment used for the production of products which are terminally  
1432 sterilized should be installed in at least a grade D environment.  
1433  
1434 8.101 External particle and microbial contamination of the polymer should be prevented by  
1435 appropriate design, control, and maintenance of the polymer storage and distribution systems.  
1436  
1437 8.102 Interventions requiring cessation of filling and/or blowing and sealing and, where  
1438 required, re-sterilization of the filling machine should be clearly defined and well described  
1439 in the aseptic filling procedure, and included in the aseptic process simulation (refer clause  
1440 9.36).  
1441  
1442 8.103 Process validation should take into consideration critical operating parameters and  
1443 variables of the equipment that impact on the quality of the product, e.g. filling speed,  
1444 extrusion temperature, filling times.  
1445  
1446 8.104 Samples of filled containers should be tested for general performance e.g. ease-of-  
1447 opening and wall thickness; sample size and frequency should be based on the principles of  
1448 QRM.  
1449  
1450 **Lyophilization**  
1451  
1452 8.105 Lyophilization is a critical process step and all activities that can affect the sterility of  
1453 the product or material need to be regarded as extensions of the aseptic processing of that  
1454 sterilized product or material. The lyophilization equipment and its processes should be  
1455 designed so as to ensure product or material sterility is maintained during lyophilization by  
1456 preventing microbiological and particulate contamination between the filling operation and  
1457 completion of lyophilization process. All control measures in place should be determined by  
1458 the site's contamination control strategy.  
1459  
1460 8.106 The lyophilizer should be sterilized before each load. The lyophilizer should be  
1461 protected from contamination after sterilization.  
1462  
1463 8.107 Where there is a closing system for partially closed containers, the surfaces of any  
1464 equipment protruding into the chamber to effect sealing should also be sterilized.  
1465  
1466 8.108 Lyophilization trays should be checked to ensure that they are not misshapen and  
1467 damaged.  
1468  
1469 8.109 The maximum permitted leakage of air into the lyophilizer should be specified.  
1470  
1471 8.110 The integrity of the system should be monitored periodically along with consideration  
1472 of the leak rate test.  
1473  
1474 8.111 With regard to loading and unloading the lyophilizer:  
1475  
1476 a) The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.  
1477  
1478 b) Transport to the lyophilizer and loading of filled product, or other equipment into the  
1479 lyophilizer should take place under a grade A environment.



- 1480  
1481 c) Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting  
1482 of the loading zone. Unsealed containers should be maintained under grade A  
1483 environment.  
1484  
1485 d) Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer  
1486 chamber, product removed from the lyophilizer should remain under a grade A  
1487 environment during subsequent handling.  
1488 e) Utensils used during transfer to, loading and unloading of, the lyophilizer (such as  
1489 trays, bags, placing devices, tweezers, etc.) should be subjected to a validated  
1490 sterilization process.  
1491

### 1492 **Closed systems**

1493  
1494 8.112 Closed systems can be both single use systems (SUS) (i.e. disposable) and fixed  
1495 systems (such as vessels with fixed pipework). Guidance in this section is equally applicable  
1496 to both systems.  
1497

1498 8.113 The use of closed systems can reduce the risk of both microbial and chemical  
1499 contamination due to interventions.  
1500

1501 8.114 It is critical to ensure the sterility of product contact surfaces of closed systems used for  
1502 aseptic processing. The design and selection of any closed system used for aseptic processing  
1503 must ensure maintenance of sterility. Tubing/pipework that is not assembled prior to  
1504 sterilization should be designed to be connected aseptically, e.g. by intrinsic aseptic  
1505 connectors or fusion systems.  
1506

1507 8.115 Appropriate systems should be in place to assure the integrity of those components  
1508 used. The manner in which this is conducted should be determined based on QRM principles.  
1509 Appropriate system integrity tests should be considered when there is a risk of compromising  
1510 product sterility.  
1511

1512 8.116 The background in which closed systems are located will vary. If there is a high risk  
1513 that the system will not remain integral during processing it should be located in a grade A  
1514 environment. If the system can be shown to remain integral at every usage then lower grades,  
1515 including grade D, can be considered.  
1516

### 1517 **Single use systems**

1518  
1519 8.117 Single use systems (SUS) are those technologies used in manufacture of sterile  
1520 medicinal products which are designed to replace reusable equipment. SUS are typically  
1521 defined systems made up of components such as bags, filters, tubing, connectors, storage  
1522 bottles and sensors.  
1523

1524 8.118 There are some specific risks associated with SUS which include, but are not limited  
1525 to:  
1526

- 1527 a) Interaction between the product and product contact surface (adsorption, leachable  
1528 and extractables).  
1529

- 1530 b) More fragile than fixed reusable systems.  
1531  
1532 c) Increase in number and complexity of manual operations and connections made.  
1533  
1534 d) Design of the assembly.  
1535  
1536 e) Performance of the pre-use integrity testing for sterilizing grade filters. (Refer to  
1537 clause 8.84.)  
1538 f) Integrity testing.  
1539  
1540 g) Pin-hole and leakage.  
1541  
1542 h) The potential for compromising the system at the point of opening the outer  
1543 packaging.  
1544  
1545 i) Assessment of suppliers of disposable systems (including sterilization of these  
1546 disposable systems.  
1547  
1548 j) Risk of particulate contamination.  
1549

1550 8.119 The compatibility of materials used for product contact surfaces with the products  
1551 should be ensured under the process conditions by evaluating e.g. adsorption and reactivity to  
1552 the product.  
1553

1554 8.120 Extractable profile data obtained from the supplier of the components of SUS may be  
1555 useful to ensure that extractables and leachables from the SUS do not alter the quality of the  
1556 product. A risk assessment should be conducted for each component to evaluate the  
1557 applicability of the extractable profile data. For components considered to be at high risk to  
1558 leachables, including those taking up leachables extensively or those stored for longer  
1559 periods, an assessment of leachable profile studies, including safety concerns, and should be  
1560 taken into consideration, as necessary. If applying simulated processing conditions these  
1561 should accurately reflect the actual processing conditions and be based on a scientific  
1562 rationale.  
1563

1564 8.121 SUS should be designed so as to maintain integrity during the intended operational  
1565 conditions and duration, especially the structural integrity of the single use components under  
1566 extreme process and transport conditions such as during freeze and thaw processes. This  
1567 should include verification that intrinsic aseptic connections (both heat and mechanical)  
1568 remain integral under these conditions.  
1569

1570 8.122 Acceptance procedures should be established and implemented for SUS corresponding  
1571 to the risks or criticality of the products and its processes. On receipt, a visual inspection of  
1572 outer packaging (e.g. appearance of exterior carton, product pouches), label printing, and  
1573 attached documents (e.g. Certificate of Analysis, radiation certificate) should be carried out.  
1574 Prior to use, each piece of SUS should be checked to ensure that they have been  
1575 manufactured and delivered in accordance with the approved specification.  
1576

1577 8.123 Critical manual handling operation of SUS, such as assembling and connecting, should  
1578 be subject to appropriate controls and verified during the aseptic process simulation test.  
1579

1580 **9 Viable and non-viable environment & process monitoring**

1581

1582 **General**

1583

1584 9.1 The site’s environmental and process monitoring program forms part of the overall  
1585 contamination control strategy designed to minimise the risk of microbial and particulate  
1586 contamination.

1587

1588 9.2 This program is typically comprised of the following elements:

1589 a) Environmental monitoring – non viable.

1590 b) Environmental monitoring – viable.

1591

1592 c) Aseptic process simulation (aseptically manufactured product only).

1593

1594 9.3 These key elements provide information with regards to the process and facility  
1595 capabilities with respect to the maintenance of sterility assurance. The information from these  
1596 systems should be used for routine batch release and for periodic assessment during process  
1597 review or investigations.

1598

1599 **Environmental monitoring**

1600

1601 9.4 In order to establish a robust environmental monitoring program, i.e. locations,  
1602 frequency of monitoring and incubation conditions (e.g. time, temperature(s) and aerobic  
1603 and or anaerobic), appropriate risk assessments should be conducted based on detailed  
1604 knowledge of the process inputs, the facility, equipment, specific processes, operations  
1605 involved and knowledge of the typical microbial flora found, consideration of other aspects  
1606 such as air visualization studies should also be included. These risk assessments should be  
1607 re-evaluated at defined intervals in order to confirm the effectiveness of the site’s  
1608 environmental monitoring program, and they should be considered in the overall context of  
1609 the trend analysis and the contamination control strategy for the site.

1610

1611 9.5 Routine monitoring for clean rooms, clean air devices and personnel should be performed  
1612 “in operation” throughout all critical stages, including equipment set up. The locations,  
1613 frequency, volume and duration of monitoring should be determined based on the risk  
1614 assessment and the results obtained during the qualification.

1615 9.6 Monitoring should also be performed outside of operations within the area, e.g. pre  
1616 disinfection, post disinfection, prior to start of manufacturing and after a shutdown period  
1617 etc., in order to detect potential incidents of contamination which may affect the controls  
1618 within the areas. The number of samples and frequency of monitoring should be considered  
1619 in the context of the risk assessments and contamination control strategy.

1620

1621 9.7 For grade A monitoring, it is important that sampling should be performed at locations  
1622 posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, container-closures  
1623 and product in order to evaluate maintenance of aseptic conditions during critical operations.

1624

1625 9.8 Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and  
1626 microbiological monitoring. Alert levels should be established based on results of  
1627 Performance Qualification (PQ) tests or trend data and should be subject to periodic review.

1628

1629 9.9 The alert limits for grade B, c and D should be set based on the area performance, with  
 1630 the aim to have limits lower than those specified as action limits, in order to minimise risks  
 1631 associated and identify potential changes that may be detrimental to the process.  
 1632

1633 9.10 If action limits are exceeded operating procedures should prescribe a root-cause  
 1634 investigation followed by corrective and preventive action. If alert limits are exceeded,  
 1635 operating procedures should prescribe scrutiny and follow-up, which might include  
 1636 investigation and corrective action.

1637 9.11 Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Results from  
 1638 monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product  
 1639 release.  
 1640

1641  
 1642 **Non-viable monitoring**

1643  
 1644 9.12 Non-viable particle monitoring systems should be established to obtain data for  
 1645 assessing potential contamination risks and to maintain the environment for sterile operations  
 1646 in the qualified state.  
 1647

1648 9.13 The recommended limits for airborne particle concentration in monitoring for each  
 1649 grade are given in Table 5.  
 1650

1651 **Table 5: Recommended limits for airborne particle concentration for the monitoring of**  
 1652 **non-viable contamination**  
 1653

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20	20
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

1654  
 1655 Note 1: The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved  
 1656 after a short “clean up” period defined during qualification in an unmanned state after  
 1657 the completion of operations (see 5.26e).  
 1658

1659 Note 2: With regards to the monitoring of  $5.0 \mu\text{m}$ , the limit of 20 is selected due to the  
 1660 limitations of monitoring equipment. It should be noted that alert limits should also be  
 1661 set based on historical and qualification data, such that frequent sustained recoveries  
 1662 below the action limit should also trigger an investigation.  
 1663

1664 9.14 For grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of  
 1665 critical processing, including equipment assembly.  
 1666

1667 9.15 The grade A zone should be monitored continuously and with a suitable sample size (at

1668 least 28 litres (a cubic foot) per minute) so that all interventions, transient events and any  
1669 system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.  
1670

1671 9.16 It is recommended that a similar system be used for grade B zones although the sample  
1672 frequency may be decreased. The design of the monitoring system should be based on risk  
1673 assessment and be commensurate with the risk of the process to the product sterility  
1674 assurance. The grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable  
1675 sample sizes that the programme captures any change in levels of contamination and system  
1676 deterioration. If alert limits are exceeded, alarms should be triggered.  
1677

1678 9.17 The monitoring of grade C and D areas in operation should be performed in  
1679 accordance with the principles of QRM to provide sufficient data to allow effective trend  
1680 analysis. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the  
1681 operations carried out.  
1682

1683 9.18 The selection of the monitoring system should take account of any risk presented  
1684 by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live  
1685 organisms or radiopharmaceuticals that may give rise to biological or chemical hazards.  
1686

1687 9.19 In the case where contaminants present due to the processes involved would damage the  
1688 particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards, the  
1689 frequency and strategy employed should be such as to assure the environment classification  
1690 both prior to and post exposure to the risk. Additionally, monitoring should be performed  
1691 during simulated operations. Such operations should be performed at appropriately defined  
1692 intervals. The approach should be defined in the contamination control strategy.  
1693

1694 9.20 Where powdery products are manufactured, monitoring of particles may have to take  
1695 into consideration an alternative monitoring scheme and frequency, e.g. monitoring for  
1696 particle levels prior to and after the manufacturing process step.  
1697

1698 9.21 The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually  
1699 be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample  
1700 volume to be the same as that used for formal qualification of clean rooms and clean air  
1701 devices.  
1702

1703 9.22 Although monitoring of  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  particles are not required for room qualification and  
1704 classification purposes, it is required for routine monitoring purposes as they are an important  
1705 diagnostic tool for early detection of machine, equipment and HVAC failure.  
1706

1707 9.23 The occasional indication of macro particle counts, especially  $\geq 5.0 \mu\text{m}$ , may be  
1708 considered false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However,  
1709 consecutive or regular counting of low levels may be indicative of a possible contamination  
1710 event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the room air  
1711 supply filtration (HVAC) system, filling equipment failure, or may also be diagnostic of poor  
1712 practices during machine set-up and routine operation.  
1713

1714 9.24 Monitoring conditions such as frequency, sampling volume or duration, alert and  
1715 action limits and corrective action including investigation should be established in each  
1716 manufacturing area based on risk assessment.  
1717

1718 **Viable monitoring**

1719

1720 9.25 Where aseptic operations are performed, microbiological monitoring should be  
1721 frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air, glove print  
1722 and surface sampling (e.g. swabs and contact plates).

1723

1724 9.26 Monitoring should include sampling of personnel at periodic intervals during the  
1725 process. Particular consideration should be given to monitoring personnel following  
1726 involvement in critical interventions and on exit from the grade A/B processing area.

1727

1728 9.27 Continuous monitoring in grade A and B areas should be undertaken for the full duration  
1729 of critical processing, including equipment (aseptic set up) assembly and filling operations  
1730 (i.e., an understanding of function and interactions of each clean area). The monitoring  
1731 should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system  
1732 deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring  
1733 operations is avoided.

1734

1735 9.28 Rapid microbial monitoring methods may be adopted after validation as long as they are  
1736 demonstrated to be at least equivalent to the established methodology.

1737

1738 9.29 Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing  
1739 operations.

1740

1741 9.30 Additional microbiological monitoring should also be performed outside production  
1742 operations, e.g. after validation of systems, cleaning and disinfection.

1743

1744 9.31 Recommended action limits for microbial contamination are shown in Table 6

1745

1746 **Table 6: Recommended maximum limits for microbial contamination**

1747

<b>Grade</b>	<b>Air sample cfu/m<sup>3</sup></b>	<b>Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours <sup>(a)</sup></b>	<b>Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate</b>	<b>Glove print 5 fingers on both hands cfu/ glove</b>
A <sup>(b)</sup>	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

1748

1749 <sup>(a)</sup> Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are  
1750 exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates  
1751 should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after  
1752 4 hours.

1753 <sup>(b)</sup> It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered;  
1754 any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

1755

1756 9.32 Monitoring procedures should define the approach to trending. Trends can include but  
1757 are not limited to:

1758

- 1759 a) Increasing numbers of action or alert limit breaches.  
1760  
1761 b) Consecutive breaches or alert limits.  
1762  
1763 c) Regular but isolated breaches of limits that may have a common cause, for example  
1764 single excursions that always follow planned preventative maintenance.  
1765  
1766 d) Changes in flora type and numbers.  
1767

1768 9.33 If microorganisms are detected in a grade A or B zone, they should be identified to  
1769 species level and the impact of such microorganisms on product quality (for each batch  
1770 implicated) and state of control should be evaluated. Consideration may also be given to the  
1771 identification of grade C and D contaminants and the requirements should be defined in the  
1772 contamination control strategy.  
1773

#### 1774 **Aseptic process simulation (APS)<sup>1</sup>** 1775

1776 9.34 Periodic verification of the effectiveness of the controls in place for aseptic  
1777 processing should include a process simulation test using a sterile nutrient media and/or  
1778 placebo. Selection of an appropriate nutrient media should be made based on the ability of  
1779 the media to imitate product characteristics at all processing stages. Where processing stages  
1780 may indirectly impact the viability of any introduced microbial contamination, (e.g. sterile  
1781 aseptically produced semi-solids, powders, solid materials, microspheres, liposomes and  
1782 other formulations where product is cooled or heated or lyophilized, etc.), alternative  
1783 surrogate procedures that represent the operations as closely as possible can be developed and  
1784 justified. Where surrogate materials, such as buffers, are used in parts of the process  
1785 simulation, the surrogate material should not inhibit the growth of any potential  
1786 contamination.  
1787

1788 9.35 The process simulation test should imitate as closely as possible the routine  
1789 aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps. Specifically:  
1790

- 1791 a) Process simulation tests should assess all aseptic operations performed subsequent to  
1792 the sterilisation of materials utilised in the process.  
1793  
1794 b) For non-filterable formulations any additional aseptic steps should be assessed.  
1795  
1796 c) Aseptic manufacturing performed in a strict anaerobic environment should be  
1797 evaluated with an anaerobic media in addition to aerobic evaluation.  
1798  
1799 d) Processes requiring the addition of sterile powders should employ an acceptable  
1800 surrogate material in containers identical to those utilised in the process being  
1801 evaluated.  
1802  
1803 e) Processes involving blending, milling and subdivision of a sterile powder require  
1804 similar attention.  
1805

---

<sup>1</sup> For further details on the validation of aseptic processing, please refer to the PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007) **For PICS version only**

1806 f) The process simulation test for lyophilized products should include the entire aseptic  
1807 processing chain, including filling, transport, loading, chamber dwell, unloading and  
1808 sealing. The process simulation should duplicate the lyophilization process, with the  
1809 exception of freezing and sublimation, including partial vacuum and cycle duration  
1810 and parameters as appropriate for the media. Boiling over or actual freezing of the  
1811 solution should be avoided.

1812

1813 9.36 The process simulation testing should take into account various aseptic manipulations  
1814 and interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations,  
1815 including:

1816

1817 a) Inherent interventions at the maximum accepted frequency per number of filled  
1818 units.

1819 b) Corrective interventions in representative number and with the highest degree of  
1820 intrusion acceptable.

1821

1822 9.37 There should be an approved list of allowed interventions, both inherent and corrective,  
1823 which may occur during production and in the APS. The procedures listing the types of  
1824 inherent and corrective interventions, and how to perform them, should be updated, as  
1825 necessary, to ensure consistency with the actual manufacturing activities.

1826

1827 9.38 In developing the process simulation test plan, risk management principles should be  
1828 used and consideration should be given to the following:

1829

1830 a) Identification of worst case conditions covering the relevant variables and their  
1831 microbiological impact on the process. The outcome of the assessment should justify  
1832 the variables selected.

1833

1834 b) Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used  
1835 for validation. Bracketing or a matrix approach can be considered for initial  
1836 validation of the same container/closure configuration.

1837

1838 c) The volume filled per container, which should be sufficient to ensure that the media  
1839 contacts all equipment and component surfaces that may directly contaminate the  
1840 sterile product.

1841

1842 d) Maximum permitted holding times for sterile product and associated sterile  
1843 components exposed during the aseptic process.

1844

1845 e) Ensuring that any contamination is detectable.

1846

1847 f) The requirement for substitution of any inert gas used in the routine aseptic  
1848 manufacturing process by air, unless anaerobic simulation is intended.

1849

1850 g) The duration of the process simulation filling run to ensure it is conducted over the  
1851 maximum permitted filling time. If this is not possible, then the run should be of  
1852 sufficient duration to challenge the process, the operators that perform interventions,  
1853 and the capability of the processing environment to provide appropriate conditions  
1854 for the manufacture of a sterile product.

1855



- 1856 h) Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle. In  
1857 these cases, environmental monitoring should be conducted to ensure that grade A  
1858 conditions have been maintained.  
1859
- 1860 i) The special requirements and considerations for manually intensive operations.  
1861
- 1862 j) Where campaign manufacturing occurs, such as in the use of barrier technologies or  
1863 manufacture of sterile active substances, consideration should be given to designing  
1864 and performing the process simulation so that it simulates the risks associated with  
1865 both the beginning and the end of the campaign and demonstrating that the campaign  
1866 duration does not pose any risk. If end of production campaign APS are used, then it  
1867 should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the  
1868 recovery of any potential microbiological contamination.  
1869
- 1870 k) Where barrier technologies (RABS, isolators, BFS, etc.) are used in the routine  
1871 aseptic manufacturing process, the relative risk and unique aspects of these  
1872 technologies should be taken into consideration when assessing the design of aseptic  
1873 process simulation tests.  
1874

1875 9.39 For sterile active substances, batch sizes should be large enough to represent routine  
1876 operation, simulate intervention operation at the worst case, and cover potential contact  
1877 surfaces. In addition, all the simulated materials (surrogates of growth medium) should be  
1878 subjected to microbiological evaluation. The recovery rate from simulation materials should  
1879 be sufficient to satisfy the evaluation of the process being simulated and should not  
1880 compromise the recovery of micro-organisms.  
1881

1882 9.40 Process simulation tests should be performed as initial validation, generally with  
1883 three consecutive satisfactory simulation tests per shift, and after any significant  
1884 modification to the HVAC system, equipment, major facility shut down, process and  
1885 number of shifts, etc. Normally process simulation tests (periodic revalidation) should be  
1886 repeated twice a year (approximately every six months) for each aseptic process and filling line,  
1887 and at least annually for each operator. Consideration should be given to performing an APS after  
1888 the last batch prior to shut down, before long periods of inactivity or before decommissioning or  
1889 relocation of a line.  
1890

1891 9.41 Where manual filling occurs, each product, container closure, equipment train and  
1892 operator should be revalidated approximately every 6 months. The APS batch size should  
1893 mimic that used in the routine aseptic manufacturing process. An aseptic process or filling  
1894 should be subject to a repeat of the initial validation when:  
1895

- 1896 a) Revalidation of the unique process has failed and corrective actions have been taken.  
1897
- 1898 b) The specific aseptic process has not been in operation for an extended period of  
1899 time..  
1900
- 1901 c) A change to the process, equipment, personnel, procedures or environment that has  
1902 potential to affect the aseptic process or the addition of new product containers or  
1903 container-closure combinations.  
1904

1905 9.42 The number of units processed (filled) for process simulation tests should be

1906 sufficient to effectively simulate all activities that are representative of the aseptic  
1907 manufacturing process; justification for the number of units to be filled should be clearly  
1908 captured in the PQS. For small batches, e.g. those under 5,000 units filled, the number of  
1909 containers for media fills should at least equal the size of the production batch.

1910  
1911 9.43 The target should be zero growth and any contaminated unit should result in an  
1912 investigation (refer to clause 9.47) to determine the root cause (if possible) and to identify  
1913 appropriate CAPA. Following implementation of CAPA, a repeat APS will be required to  
1914 validate the effectiveness of the CAPA. The number of APS to be repeated should be  
1915 determined using QRM principles taking into consideration the number and type of CAPA  
1916 and the level of contamination found in the failed APS. Typically 3 successful consecutive  
1917 repeat APS would be expected; any differences to this expectation should be clearly justified  
1918 prior to repeat performance.

1919  
1920 9.44 Filled APS units should be agitated, swirled or inverted before incubation to ensure  
1921 contact of the media with all interior surfaces in the container. Cosmetic defects, non-  
1922 destructive weight checks and all other units should be identified and incubated with the other  
1923 units. Units discarded during the process simulation and not incubated should be comparable  
1924 to units discarded during a routine fill.

1925 9.45 Filled APS units should be incubated in a clear container to ensure visual detection of  
1926 microbial growth. Microorganisms isolated from contaminated units should be identified to at  
1927 least the genus, and to the species level when practical, to assist in the determination of the  
1928 likely source of the contaminant. The selection of the incubation duration and temperature  
1929 should be justified and appropriate for the process being simulated and the selected growth  
1930 medium.

1931  
1932 9.46 All products that have been manufactured on a line subsequent to the process simulation  
1933 should be quarantined until a successful resolution of the process simulation has occurred.

1934  
1935 9.47 In the case of a failed process simulation there should be a prompt review of all  
1936 appropriate records relating to aseptic production since the last successful process simulation.  
1937 The outcome of the review should include a risk assessment of the non-sterility for batches  
1938 manufactured since the last successful process simulation, and the justification for the  
1939 disposition of batches of product affected. Subsequent to a failed APS, in addition to a full  
1940 investigation, production should resume only upon further successful APS unless adequately  
1941 justified. The number of repeat successful APS prior to resuming production should also be  
1942 justified.

1943  
1944 9.48 Where results indicate that an operator may have failed qualification, actions to restrict  
1945 entry of the operator to the aseptic processing areas should be taken.

1946  
1947 9.49 All process simulation runs should be fully documented and include a reconciliation of  
1948 units processed and changes in the custody of the APS batch. All interventions performed  
1949 during the process simulations should be recorded, including the start and end of each  
1950 intervention.

1951  
1952 **10 Quality Control (QC)**

1953

1954 10.1 Microbiological contamination of starting materials should be minimal.  
1955 Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for  
1956 this has been indicated by monitoring and/or by the contamination control strategy.  
1957

1958 10.2 The bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled  
1959 product and terminally sterilized products and the results considered as part of the final  
1960 batch review. There should be working limits on contamination immediately before  
1961 sterilization, which are related to the efficiency of the method to be used.  
1962

1963 10.3 Where overkill sterilization parameters are set for terminally sterilized products,  
1964 bioburden should be monitored at suitable scheduled intervals.  
1965

1966 10.4 For parametric release systems, the bioburden assay should be performed on each batch  
1967 and considered as an in-process test. Where appropriate, the level of endotoxins should  
1968 be monitored.  
1969

1970 10.5 The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in  
1971 a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for  
1972 the product(s) concerned.  
1973

1974 10.6 The sterility test should be performed under aseptic conditions, which are at least  
1975 consistent with the standard of clean room required for the aseptic manufacture of  
1976 pharmaceutical products.  
1977

1978 10.7 Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch,  
1979 but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be  
1980 most at risk of contamination, for example:  
1981

1982 a) Products which have been filled aseptically, samples should include containers  
1983 filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention.  
1984

1985 b) Products which have been heat sterilized in their final containers, consideration  
1986 should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.  
1987

1988 c) Each sterilized load should be considered as different batches and require a separate  
1989 sterility test.  
1990

1991 d) Products that have been lyophilized in different lyophilization loads..  
1992

1993 Note: Where sterilization or lyophilization leads to separate sterility tests, consideration of  
1994 performing separate testing for other finished product tests should also be given.  
1995

1996 10.8 Any process (e.g. VHP) used to decontaminate sterility samples prior to testing should  
1997 not negatively impact the sensitivity of the test method.  
1998

1999 10.9 Media used for environmental monitoring and APS should be tested for its growth  
2000 promotion capability, in accordance with a formal written program.  
2001

2002 10.10 Environmental monitoring data generated in grade A and B areas should be reviewed  
2003 as part of product batch release. A written plan should be available that describes the actions

2004 to be taken when data from environmental monitoring are found out of trend or out of  
2005 specification.  
2006  
2007 10.11 The use of rapid microbial methods can also be considered. These methods should be  
2008 validated for the product(s) or processes concerned and be approved in the registered product  
2009 testing specification.  
2010

2011 **11 Glossary**

2012

2013 Air lock - A small room with interlocked doors, constructed to maintain air pressure control  
2014 between adjoining rooms (generally with different air cleanliness standards). The intent of an  
2015 aseptic processing airlock is to preclude ingress of particulate matter and microorganism  
2016 contamination from a lesser controlled area.

2017

2018 Alert Level - An established microbial or airborne particle level giving early warning of  
2019 potential drift from normal operating conditions and triggers appropriate scrutiny and follow-  
2020 up to address the potential problem. Alert levels are always lower than action levels and are  
2021 established based on historical and qualification trend data and periodically reviewed.

2022

2023 Action Level - An established microbial or airborne particle level that, when exceeded,  
2024 should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.

2025

2026 Aseptic Manufacturing Area - The classified part of a facility that includes the aseptic  
2027 processing room and ancillary cleanrooms. For purposes of this document, this term is  
2028 synonymous with “aseptic processing facility”.

2029

2030 Aseptic Processing Facility - A building, or segregated segment of it, containing cleanrooms  
2031 in which air supply, materials, and equipment are regulated to control microbial and particle  
2032 contamination.

2033

2034 Aseptic Processing Room - A room in which one or more aseptic activities or processes are  
2035 performed.

2036

2037 Asepsis - A state of control attained by using an aseptic work area and performing activities  
2038 in a manner that precludes microbiological contamination of the exposed sterile product.

2039

2040 Bacterial retention testing – This test is performed to validate that a filter can remove bacteria  
2041 from a gas or solution. The test is usually performed using a standard organism, such as  
2042 *Brevundimonas diminuta* at a minimum concentration of 10<sup>7</sup> Colony Forming Units/ml.

2043

2044

2045 Bioburden - The total number of microorganisms associated with a specific item prior to  
2046 sterilization.

2047

2048 Barrier - A physical partition that affords aseptic processing area (grade A) protection by  
2049 partially separating it from the surrounding area such as RABS or isolators.

2050

2051 Biological Indicator (BI) - A population of microorganisms inoculated onto a suitable  
2052 medium (e.g. solution, container or closure) and placed within appropriate sterilizer load  
2053 locations to determine the sterilization cycle efficacy of a physical or chemical process. The  
2054 challenge microorganism is selected based upon its resistance to the given process. Incoming  
2055 lot D-value and microbiological count define the quality of the BI.

2056

2057 Blow-Fill-Seal - Blow-Fill-Seal (BFS) technology is a pharmaceutical filling process in  
2058 which containers are formed from a thermoplastic granulate, filled with product, and then  
2059 sealed in a continuous, integrated, automatic operation. The two most common types of BFS  
2060 machines are the Shuttling machine (with Parison cut) and the Rotary machine (Closed

2061 Parison) types. The equipment design, operation, and therefore controls for these differ. For  
2062 Shuttling systems the processes of container extrusion and filling occur at two separate  
2063 locations within the machine. The extrusion of the container parison occurs adjacent to the  
2064 filling zone, the extruded plastic is collected from underneath the extruder head, is cut and  
2065 formed and automatically transferred (usually by horizontal shuttling) to the filling and  
2066 sealing zone. For Rotary design machines the filling needles are enclosed within the extruded  
2067 parison and therefore there is limited exposure of the inner surfaces of the container to the  
2068 external environment.

2069  
2070 Clean Area - An area with defined particle and microbiological cleanliness standards.

2071  
2072 Cleanroom - A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and  
2073 microbiological contamination of drug products. Such a room is assigned and reproducibly  
2074 meets an appropriate air cleanliness classification.

2075  
2076 Clean Non Classified (CNC) area - An area that does not meet any of the formal pre-  
2077 determined grades of cleanliness included in the Annex, i.e. grades A to D, but where a  
2078 manufacturer defined level of microbial control is still required. The area should be subject to  
2079 a formal cleaning/disinfection regime and formal environmental monitoring program to  
2080 achieve the defined level of control. The level, type and frequency of both the cleaning  
2081 program and the environmental monitoring program (including contamination limits) should  
2082 be based on a formal risk assessment (captured within the wider contamination control  
2083 strategy) and should be commensurate with the specific risks to the processes and product  
2084 performed manufactured within each CNC area.

2085  
2086 It is possible that different CNC areas within the same facility may have different approaches  
2087 to control and monitoring, based on differing risks to processes and products.

2088  
2089 Clean Zone - See Clean Area.

2090  
2091 Closed system – A system in which the sterile product is not exposed to the surrounding  
2092 environment.

2093  
2094 Colony Forming Unit (cfu) - A microbiological term that describes the formation of a single  
2095 macroscopic colony after the introduction of one or more microorganisms to microbiological  
2096 growth media. One colony forming unit is expressed as 1 cfu.

2097  
2098 Commissioning – Activities to verify that equipment and systems are installed according to  
2099 specification

2100  
2101 Component - Any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including  
2102 those that may not appear in the final drug product.

2103  
2104 Critical Area - An area designed to maintain sterility of sterile materials. Sterilized product,  
2105 containers, closures, and equipment may be exposed in critical areas such as the grade A area  
2106 or a closed system.

2107  
2108 Critical surfaces - Surfaces that may come into contact with, or directly affect, a sterilized  
2109 product or its containers or closures. Critical surfaces are rendered sterile prior to the start of  
2110 the manufacturing operation, and sterility is maintained throughout processing.

2111  
2112 Critical zone – See critical area  
2113  
2114 D value - The time (in minutes) of exposure at a given temperature that causes a one-log or  
2115 90 per cent reduction in the population of a specific microorganism.  
2116  
2117 Deadleg – length of pipe that is not part of the circuit that is greater than 3 internal pipe  
2118 diameters  
2119  
2120 Decontamination - A process that eliminates viable bioburden via use of chemical agents.  
2121  
2122 Depyrogenation - A process used to destroy or remove pyrogens (e.g. endotoxin).  
2123  
2124 Disinfection – The process by which surface bioburden is reduced to a safe level or  
2125 eliminated. Some disinfection agents are effective only against vegetative microbes, while  
2126 others possess additional capability to effectively kill bacterial and fungal spores.  
2127  
2128 Dynamic - Conditions relating to clean area classification under normal production  
2129 operations.  
2130  
2131 Endotoxin - A pyrogenic product (e.g. lipopolysaccharide) present in the bacterial cell wall.  
2132 Endotoxin can lead to reactions in patients receiving injections ranging from fever to death.  
2133  
2134 Extractables - Chemical entities that migrate from the surface of the process equipment  
2135 contacting with model solvents under appropriate testing conditions (e.g. kind of solvent,  
2136 temperature) that exceed “worst case” process conditions.  
2137  
2138 Form Fill seal – Similar to Blow fill Seal, this involves the formation of a large tube formed  
2139 from a flexible packaging material, in the filling machine, the tube is then filled to form large  
2140 volume bags.  
2141  
2142 Gowning Qualification - A program that establishes, both initially and on a periodic basis, the  
2143 capability of an individual to don the complete sterile gown in an aseptic manner.  
2144  
2145 Grade A air – Air which is passed through a filter qualified as capable of producing grade A  
2146 non-viable quality air, but where there is no requirement to continuously perform non-viable  
2147 monitoring or meet grade A viable monitoring limits.  
2148  
2149 HEPA filter - High efficiency particulate air filter with minimum 0.3 µm particle retaining  
2150 efficiency of 99.97 percent.  
2151  
2152 HVAC - Heating, ventilation, and air conditioning.  
2153  
2154 Intervention - An aseptic manipulation or activity that occurs at the critical area.  
2155  
2156 Intrinsic sterile connection device - A device that removes the risk of contamination during  
2157 the connection process; these can be mechanical or fusion devices.  
2158

2159 Isokinetic sampling head – A sampling head designed to disturb the air as little as possible so  
2160 that the same particles go into the nozzle as would have passed the area of the nozzle had it  
2161 not been there.

2162  
2163 Isolator - A decontaminated unit supplied with grade A (ISO 5) or higher air quality that  
2164 provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment  
2165 (e.g., surrounding cleanroom air and personnel). There are two major types of isolators:

2166  
2167 *Closed isolator systems* exclude external contamination from the isolator's interior by  
2168 accomplishing material transfer via aseptic connection to auxiliary equipment, rather  
2169 than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed  
2170 throughout operations.

2171  
2172 *Open isolator systems* are designed to allow for the continuous or semi-continuous  
2173 ingress and/or egress of materials during operations through one or more openings.  
2174 Openings are engineered (e.g., using continuous overpressure) to exclude the entry of  
2175 external contamination into the isolator.

2176  
2177 Laminar flow - An airflow moving in a single direction and in parallel layers at constant  
2178 velocity from the beginning to the end of a straight line vector.

2179  
2180 Leachables - Chemical entities that migrate into medicinal products from the product contact  
2181 surface of the process equipment under actual product and process conditions.

2182  
2183 Lyophilization A physical-chemical drying process designed to remove solvents from both  
2184 aqueous and non-aqueous systems, primarily to achieve product or material stability.  
2185 Lyophilization is synonymous to the term freeze-drying.

2186  
2187 Manual Filling –Where the product is transferred into the final container by systems where  
2188 operator intervention is required to complete the filling of each container e.g. pipetting  
2189 liquids.

2190  
2191 Operator - Any individual participating in the aseptic processing operation, including line set-  
2192 up, filler, maintenance, or other personnel associated with aseptic line activities.

2193  
2194 Overkill sterilization process - A process that is sufficient to provide at least a 12 log  
2195 reduction of microorganisms having a minimum D value of 1 minute.

2196  
2197 Pass through hatch – refer to airlock.

2198  
2199 Pyrogen - A substance that induces a febrile reaction in a patient.

2200  
2201 Qualification - Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance  
2202 that equipment or facilities will perform to the required specification detailed in the user  
2203 requirement specification and the design qualification.

2204  
2205 Restricted Access Barrier System (RABS) - A restricted access barrier system (RABS)  
2206 provides an enclosed, but not closed, environment meeting defined cleanroom conditions  
2207 using a rigid-wall enclosure and air overspill to separate its interior from the surrounding  
2208 environment.



2209  
2210 Active RABS: integral HEPA-filtered air supply  
2211  
2212 Passive RABS: air supply by ceiling mounted HEPA-filters.  
2213  
2214 Open RABS. Where there are vents in the barrier that allow air to move from the grade A  
2215 to the grade B area.  
2216  
2217 Sterile Product - For purposes of this guidance, sterile product refers to one or more of the  
2218 elements exposed to aseptic conditions and ultimately making up the sterile finished drug  
2219 product. These elements include the containers, closures, and components of the finished  
2220 drug product.  
2221  
2222 Sterilizing grade filter - A filter that, when appropriately validated, will remove a defined  
2223 microbial challenge from a fluid stream, producing a sterile effluent.  
2224  
2225 Single Use Systems (SUS) - Systems in which some product contact components are used  
2226 only once (i.e. single use components) to replace reusable equipment such as stainless steel  
2227 transfer lines or bulk containers. SUS covered in this document are those that are used in  
2228 manufacturing processes of sterile medicinal products (e.g. sterile API, sterile bio bulk, sterile  
2229 finish dosage), and are typically made up of components such as bags, filters, tubing,  
2230 connectors, storage bottles and sensors.  
2231  
2232 Terminal sterilization - The application of a lethal sterilizing agent to finished product within  
2233 a sealed container to achieve a predetermined sterility assurance level (SAL) of  $10^{-6}$  or better  
2234 (i.e. the theoretical probability of there being a single viable microorganism present on or in a  
2235 sterilized unit is equal to or less than  $1 \times 10^{-6}$  (one in a million)).  
2236  
2237 ULPA filter - Ultra-low penetration air filter with minimum 0.3  $\mu\text{m}$  particle retaining  
2238 efficiency of 99.999 per cent.  
2239  
2240 Unidirectional flow - An airflow moving in a single direction, in a robust and uniform  
2241 manner, and at sufficient speed, to reproducibly sweep particles away from the critical  
2242 processing or testing area.  
2243  
2244 Validation - Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that  
2245 a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined  
2246 specifications and quality attributes.  
2247  
2248 Worst case - A set of conditions encompassing upper and lower processing limits and  
2249 circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest  
2250 chance of process or product failure (when compared to ideal conditions). Such conditions do  
2251 not necessarily induce product or process failure.

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー  
サイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの  
国際統合化に関する研究  
(H29－医薬－指定－004)

平成30年度総括・分担研究報告書  
(その1 GMP分野・GCTP分野)

研究代表者 櫻井 信豪

平成31年(2019年) 3月

平成三十年度総括・分担研究報告書 ⑧、⑨、⑩及び⑪のガイドラインの国際整合化に関する研究 櫻井信豪 坂本知昭 紀ノ岡正博 宮森裕一 木村和子

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー  
サイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの  
国際統合化に関する研究  
(H29－医薬－指定－004)

平成30年度総括・分担研究報告書  
(その1 GMP分野・GCTP分野)

研究代表者 櫻井 信豪

平成31年(2019年) 3月

# 目 次

## I 総括研究報告書

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究……………1

櫻井 信豪

## II 分担研究報告書

1. 医薬品GMP分野 (Annex1) ……………5

櫻井 信豪

2. 医薬品GMP分野 (GMP省令改正) ……………60

櫻井 信豪 坂本 知昭

3. 再生医療等製品 GCTP 分野……………229

櫻井 信豪 紀ノ岡正博

各分担報告書に記載。



薬機発第 0320047 号

平成 31 年 3 月 20 日

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

研究者 櫻井 信豪 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長 近藤達也



平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金研究者の  
利益相反の審査結果について

報告いただいた利益相反管理のための自己申告書の内容について、平成 31 年 2 月 20 日に開催されたレギュラトリーサイエンス研究評価委員会において審査を行った結果を、下記のとおりお知らせいたします。

(事業名) 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業  
(課題名) GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究

記

提出された自己申告書に記載された内容又は平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の研究課題に関して、レギュラトリーサイエンス研究評価委員会から改善に向けた特段の措置等の意見は示されませんでした。

ただし、利益相反管理における一般的事項として、下記の点について、留意願います。

- 1) 研究が企業や団体の意向によってその公正性・信頼性を損なうことなく進められていることが適切に説明できること。
- 2) 研究の研究成果がどのように取りまとめられるのか、そのプロセスについて適切に説明できること。
- 3) 産学官連携活動による研究成果がどのような形で資金提供側に提供されるのか契約上明確になっているとともに、産学官連携活動として実施される官民共同研究以外の厚生労働行政推進調査事業とは明確に区別して研究が進められていることが適切に説明できること。

事務局：研究支援・推進部 企画調整課